

THESIS

MUNICH

1963

Die Bedeutung der Clearanceuntersuchung
mit Natriumthiosulfat für die Beurteilung
der Nierenfunktion bei Diabetikern

Gerhard Schöner

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der dritten medizinischen Abteilung des städtischen
Krankenhauses München Schwabing
Direktor: Prof. Dr. Dr. F. Steigerwaldt

DIE BEDEUTUNG DER CLEARANCEUNTERSUCHUNG
MIT NATRIUMTHIOSULFAT FÜR DIE BEURTEILUNG
DER NIERENFUNKTION BEI DIABETIKERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Schöner

aus

Aachen

1963

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr.Dr. F. Steigerwaldt

Mitberichterstatter : Prof. Dr. Bodechtel

Dekan : Prof. Dr. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung : 15.7.1963

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. F. Steigerwaldt besonders herzlich danken, daß er mir das interessante Thema überließ und mir in seiner Abteilung die technischen Möglichkeiten bot, die notwendigen Versuche durchzuführen. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. R. Kink, der mich in jeder Weise unterstützte. Fräulein S. Bauer danke ich für die Ausführung der Zeichnungen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einführung	1
II. Häufigkeit der diabetischen Nephropathien	2
III. Pathologische Veränderungen bei Glomerulosklerose	3
IV. Kurze Geschichte und Definition der Clearance	4
V. Gründe für die Wahl von Natriumthiosulfat	6
VI. Die Untersuchungstechnik	8
VII. Chemische Bestimmung und Berechnung	10
VIII. Normalwerte, Standardabweichung, Geschlechtsunterschiede	13
IX. Die diabetischen Nephropathien	13
X. Die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes	16
XI. Glomerulumfiltrat und Harnzuckerausscheidung	20
XII. Auswirkung der Nephropathie auf den Blutzuckerspiegel	22
XIII. Die Abhängigkeit der Nephropathie von der Schwere des Diabetes	23
XIV. Beziehungen zum Diabetestyp	24
XV. Nephropathie und Diabetestherapie	25
XVI. Urineiweißausscheidung und Hypertonie in Relation zum Glomerulumfiltrat	28
XVII. Gesamteiweiß und Serumwerte im Verhältnis zum Glomerulumfiltrat	30
XVIII. Diabetische Retinopathie und Nephropathie	32
XIX. Auftreten anderer Angiopathien in Relation zum Glomerulumfiltrat	34
XX. Abhängigkeit der Nephropathien von Alter und Geschlecht des Diabetikers	36
XXI. Auswirkungen des Stoffwechselgleichgewichtes a. d. Nephropathie	37
Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	43

I. EINFÜHRUNG

Nachdem BANTING und BEST im Jahre 1921 als Erste aus dem Pankreas wirksames Insulin isolieren konnten, war dem Diabetes mellitus erstmals der Schrecken genommen worden, der ihm seit Jahrhunderten anhaftete. Durch die Insulintherapie, die ständig vervollkommenet worden war, durch die in den letzten Jahren entwickelte orale Therapie, nicht zuletzt aber auch durch moderne Diät und richtige Unterweisung der Patienten, sind ernste Stoffwechselentgleisungen bei Diabetikern immer seltener geworden. Kommen sie trotzdem einmal vor, so sind sie doch relativ gut zu beherrschen. Da auch die früher so gefürchteten Infektionen durch Antibiotika erfolgreich bekämpft werden können, lebt der Diabetiker heute wesentlich länger als früher. Dadurch kommen Spätkomplikationen mehr zur Beobachtung. Unter diesen Spätkomplikationen nimmt die diabetische Nephropathie eine besondere Stellung ein, da sie wegen ihrer schweren Folgen an die Spitze der Todesursachen bei Diabetikern getreten ist, wie die Tabelle nach MARBLE (31) anschaulich zeigt:

Jahre	1898-1922	1923-36	1937-43	1944-49	1950-53
	%	%	%	%	%
Coma diabeticum	86	56	27	10	6,7
Infektion (ausgenommen Tuberkulose)	6,4	23,2	24,7	6,9	8,4
Tuberkulose	0	8,1	10	11	1,7
Diabetische Nephropathie	0	2	12,3	37	63

Tabelle 1; Todesursachen bei 600 jungen Diabetikern, welche zwischen 1898 und 1953 ad exitum kamen; nach MARBLE (31).

Die Schwere der diabetischen Nephropathien geht auch aus Untersuchungen von ROOT (44) hervor, nach denen an der Joslin'schen Klinik 48% aller Todesfälle bei diabetischen Kindern durch Nephropathien bedingt waren. Ausgesprochene Schwierigkeiten bereitete bislang immer noch die Frühdiagnose der diabetischen Nephropathien, insbesondere die der Glomerulosklerose. Diese Frühdiagnose ist aber prognostisch und für die Möglichkeiten der Therapie von großer Bedeutung. Mit den bisherigen Untersuchungsmethoden waren

erst ausgeprägte Veränderungen faßbar, d.h. die Schädigung des Nierenparenchyms war schon so stark, daß eine wirksame Beeinflussung durch Therapie kaum mehr möglich war. Die Diagnose der diabetischen Glomerulosklerose galt erst als gesichert, wenn die von KIMMELSTIEL und WILSON (29), den beiden ersten Beschreibern dieses Krankheitsbildes, genannten klinischen Symptome (Albuminurie, Retinopathie, Hypertonie, Ödeme) vollständig, oder zumindest zum größten Teil vorhanden waren.

II. HÄUFIGKEIT DER DIABETISCHEN NEPHROPATHIEN

Es ist erstaunlich, wie stark die Angaben über die Häufigkeit der diabetischen Nephropathie schwanken. Während beispielsweise MELLINGHOFF (33) klinisch nur bei 2,6% der Diabetiker eine Nephropathie diagnostizieren konnte, fanden Suchowski (60) bei pathologischen und BRUN (12) bei bioptischen Untersuchungen in 75% aller Fälle eine renale Diab.Komplikation. Die meisten Autoren, die sich auf großes Untersuchungsmaterial stützen konnten und auch Autopsiedaten beigezogen haben, nehmen eine Häufigkeit von 20 bis 40% an. BJERKELUND (11) gab 22%, MURI (36) 20%, WILSON u.a. (63) 25%, ROGERS und ROBBINS (43) 29% und HALL (23) 37,5% an. Zweifellos hat die Häufigkeit der diabetischen Nephropathie in den letzten Jahren zugenommen. Die Angaben der Autoren, die sich auf bioptische oder pathologisch-anatomische Untersuchungen beziehen, liegen durchweg höher, als die jener, die sich nur auf klinische Untersuchungen stützen können. Dies beweist das Vorliegen einer Nephropathie in zahlreichen Fällen, obwohl der Patient klinisch als nierengesund erscheint. Durch diese Tatsache veranlaßt, suchte man nun nach feineren Untersuchungsmethoden, um eine möglichst genaue Angabe über die Funktionstüchtigkeit der Niere zu erhalten. Hier bot sich die Clearance-Methode an, da diese Untersuchung bisher mit die genauesten Ergebnisse liefern konnte. Da die Glomerulosklerose diagnostisch bisher die größten Schwierigkeiten bot, wählten wir bewußt ein Clearance Verfahren, das sich auf die Bestimmung des glomerulären Filtrates beschränkt. Der Grund liegt in den pathologisch-anatomischen Veränderungen dieses Krankheitsbildes.

III. PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI GLOMERULOSKLEROSE

Die pathologischen Veränderungen wurden erstmals von KIMMELSTIEL und WILSON (29) beschrieben und später vor allem von SPÜHLER und ZOLLINGER (52) näher untersucht. Man kann die Veränderungen folgendermaßen kurz zusammenfassen:

1. Das Glomerulum zeigt sklerosierende Veränderungen, die sowohl die Glomerulumschlingen, als auch das einmündende vas afferens betreffen. Die Anordnung kann sowohl homogen, als auch lamellär, in Form von konzentrischen Schichten aus hyalin degenerierten Zellen sein. Benachbarte Glomerula und Gefäße können komprimiert sein.
2. Hyaline Umwandlung der zuführenden Arteriolen. Die Erstbeschreiber und die meisten anderen Autoren lokalisieren diese hyalen Massen im Mesangium. ALLEN (2) vertritt jedoch die Ansicht, daß die hyalinen Massen in die aufgesplitterte Basalmembran eingelagert werden.
3. Ähnliche Veränderungen betreffen die Glomerulumkapsel. Nach FAHR (18) sind sie denen im Mesangium gleichzustellen.

Außer diesen genannten Veränderungen sind nach SARRE (46) die Kapillaren am Rande der hyalinen Knötchen in ihrer Wand verdünnt und im Lumen erweitert. Hier handelt es sich offenbar um aneurysmatische Bildungen als Folge der Gefäßläsion und der Lumeneinengung. Ungeklärt ist bislang noch die chemische Natur der "hyalinen" Substanz. Die meisten Autoren sind mit ALLEN und ASHTON (3) einig, daß es sich um ein Mukopolysaccharid handelt.

Man kann die Nephrene einer erkrankten Niere folgendermaßen unterteilen (Schema nach SMITH (50)):

1. Normal aktives Nephron mit normalen Glomerula und Tubuli.
2. Agglomuläre Tubuli, hier produziert das Glomerulum kein Filtrat, obwohl die Tubuli adäquat durchblutet werden und zur Excretion fähig sind.
3. Inaktive Nephrene, die vorübergehend durch Ischämie von der Funktion ausgeschlossen sind.

4. Impotente Tubuli, hier sind die Glomeruli voll funktionstüchtig, die Fähigkeit der Tubuli zur Excretion und Resorption ist jedoch aufgehoben. Die Tubuli leiten nur mehr das Glomerulumfiltrat in die Sammelröhren weiter.
5. Träges Nierengewebe.

Die diabetische Glomerulosklerose fällt nach obigen Ausführungen unter Punkt 2 des Schemas. Es muß also möglich sein, bei bekanntem Glomerulumfiltrat Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der Niere zu ziehen. Durch die pathologischen Veränderungen ist vor allem eine Membranschädigung eingetreten. Diese Membranschädigung, auf die erstmals SPÜHLER und ZOLLINGER (52) hinwiesen, hat eine schwere Permeabilitätsstörung zur Folge. Das kann so weit gehen, daß im fortgeschrittenen Stadium Hypertonie, Albuminurie und Azotämie auftritt und es im Terminalstadium zur Urämie kommt. Diese Membranschädigung ist also für das nephrotische Syndrom verantwortlich. Clearance-Untersuchungen an Diabetikern wurden erstmalig von SPÜHLER (53) durchgeführt. Nach HAMM (25), der diese Methode bei Diabetikern in Deutschland erstmalig anwandte, wird sich diese Funktionsprüfung immer mehr durchsetzen. Es ist klar, daß die Clearance-Untersuchungen in den fortgeschrittenen Stadien und vor allem den Endzuständen der Nephropathien nur noch dazu dienen können, etwas über die Größe des funktionstüchtigen Nierenrestes auszusagen. Das klinische Bild ist in diesem Zeitpunkt bereits so ausgeprägt, daß die Clearance-Untersuchung zur Sicherung der Diagnose nicht mehr nötig ist. Große Möglichkeiten bestehen aber im Frühstadium der Nephropathien, wenn klinische Symptome zwar eine Nierenbeteiligung vermuten lassen, diese Vermutung aber mit anderen Mitteln nicht zu beweisen ist.

IV. KURZE GESCHICHTE UND DEFINITION DER CLEARANCE

Eine Plasma-Ultrafiltration durch die Glomerula wurde erstmals in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts von LUDWIG angenommen. Als man aber später die Ausscheidung gewisser Farbstoffe durch die Tubuli feststellte, ließ man die Theorie wieder fallen und faßte die Niere wieder als drüsiges Organ auf. Die Versuche, die Leistungsfähigkeit der Niere quantitativ zu erfassen, gehen

auf AMBARD (4) (1912) zurück. Seine Formeln waren aber rein empirisch und man konnte mit ihrer Aussage keine greifbare Vorstellung verbinden. Erst die Arbeiten von CUSHNY (16) (1917) boten die experimentellen Grundlagen für eine befriedigende Deutung der Urinentstehung. Darauf fußend schufen ADDIS (1) und später VAN SLYKE und Mitarbeiter (62) Konstanten, die zwar ebenfalls empirisch gewonnen waren, aber einer dieser Berechnungsarten hatte VAN SLYKE eine konkrete Bedeutung gegeben. Die Formel $\frac{U \cdot V}{P}$ hat die Dimension des Volumens einer Flüssigkeitsmenge pro Zeiteinheit.

Unter Clearance verstehen wir diejenige (virtuelle) Menge Plasma, die pro Minute von einer Substanz (z.B. Inulin, Natriumthiosulfat, p-Aminohippursäure, Harnstoff etc.) "geklärt" wird. Aber auch mit diesem Begriff war zunächst keine Vorstellung über den Ausscheidungsmechanismus verbunden. Erst den bewunderungswürdigen Forschungen von HOMER W. SMITH (49) und seiner Schule verdanken wir es, daß wir heute bei dem Wort "Clearance" unweigerlich an Begriffe wie "glomeruläre Filtration", "renale Plasmadurchströmung" oder "filtrierter Plasmaanteil" denken.

Für die Bestimmung des Glomerulumfiltrates, auf das wir uns hier beschränken wollen, galt es, einen Stoff zu finden, der von den Glomerula ungehindert durchgelassen wird und von den Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert wird. Zu diesem Zweck haben 1934 RICHARDS und Mitarbeiter (40), kurz darauf und unabhängig davon SMITH und Mitarbeiter (51) die Inulin-Clearance vorgeschlagen. Dem Inulin zumindest gleichwertig ist das Natriumthiosulfat zu betrachten, das GILMAN und Mitarbeiter (20) vorschlugen.

Theoretisch bildet die Formel von van SLYKE die Grundlage aller Clearancebestimmungen:

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \quad \text{dabei bedeuten:}$$

C	=	Clearance (ml/min)
P	=	Konzentration der Untersuchungssubstanz im Plasma (mg/ml)
U	=	Konzentration der Untersuchungssubstanz im Urin (mg/ml)
V	=	Urinzeitvolumen (ml/min)

Nach Vorbedingung wird die Untersuchungssubstanz in den Glomerula frei filtriert, in den Tubuli aber weder sezerniert, noch resorbiert.

Wenn C = Glomerulumfiltrat
 P_x = Konzentration der Untersuchungssubstanz X im Plasma (= Konzentration von X im Primärharn)

ist, so entspricht die Menge der pro Minute von den Glomerula filtrierten Substanz $C \cdot P_x$. Im Verlauf der Tubuli wird der Primärharn größtenteils rückresorbiert. Wird aber definitionsgemäß die Untersuchungssubstanz X von den Tubuli weder rückresorbiert, noch sezerniert, so steigt die Konzentration von X im Urin proportional der rückresorbierten Urinmenge an.

Wenn U_x = Konzentration der Substanz X im Blasenurin
 V = Menge des entleerten Urins

ist, so entspricht die Menge der pro Minute vom Körper ausgeschiedenen Substanz $U_x \cdot V$. Da andererseits diese Menge gemäß Definition der in den Glomerula filtrierten Menge der Substanz X gleichzusetzen ist, gilt weiter

$$C \cdot P_x = U_x \cdot V \quad \text{oder} \quad C = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Daraus läßt sich leicht ableiten, daß das Glomerulumfiltrat durch die Clearance einer Substanz X gegeben ist.

V. GRÜNDE FÜR DIE WAHL VON NATRIUMTHIOSULFAT

Nach WIRZ (65) ist es nicht abzustreiten, daß das Inulin eine Reihe von unangenehmen Eigenschaften besitzt. Es ist als pflanzliches Polysaccharid keine chemisch einheitlich definierte Substanz. Inulinproben verschiedener Provenienz differieren erheblich in Bezug auf ihre mittlere Molekülgröße, Streubreite der Molekülgrößen, Gehalt an niedermolekularen Sacchariden, alkalilabilem Anteil etc. Die Bestimmungsmethoden für das Inulin sind ziemlich kompliziert und, insbesondere bei Diabetikern mit zahlreichen Fehlerquellen behaftet. Die meisten Fruktosebestimmungen sind nicht spezifisch. Deshalb muß der Blutzucker und beim Diabetiker selbstverständlich auch der Urinzucker durch Hefefermentation entfernt werden. Hierdurch wird eine neue, große Fehlermöglichkeit eingeschleppt. Verzichtet man auf diese Hefefermentation, so erhält man schon beim Nichtdiabetiker hohe Blindwerte und ein entsprechend schlechtes Gewissen.

Dagegen berichtet REUBI (38), der das Natriumthiosulfat schon über ein Jahrzehnt für Clearancebestimmung verwendet, von Vorteilen dieser Substanz. Die Clearance des Natriumthiosulfat entspricht größenmäßig der des Inulin, obwohl sich die beiden Substanzen chemisch und physikalisch durchaus verschieden verhalten. Natriumthiosulfat ist chemisch einheitlich und klar definiert. Es hat eine konstante Molekülgröße. Der größte Vorteil dürfte darin bestehen, daß Natriumthiosulfat gleichzeitig billig, leicht erhältlich und analytisch einfach zu bestimmen ist. REUBI (38) untersuchte die Nierenfunktion bei 203 normalen Versuchspersonen durch Clearance mit Natriumthiosulfat. Er unterschied nicht nach Männern und Frauen und erhielt einen Mittelwert für C_T von 126 ml/min. GOLDRING und CHASIS (21), die mit Inulin arbeiteten, fanden ein arithmetisches Mittel von C_T von 124 ml/min für Personen beiderlei Geschlechts.

Zwei Nachteile des Thiosulfates stellen seine relative Toxizität bei hohen Plasmakonzentrationen und beträchtliche Plasmaleerwerte (von 3 bis 5 mg%) dar. Wir konnten allerdings in keinem einzigen Fall Unverträglichkeit des Thiosulfates feststellen. Da die Toxizität erst bei einem Plasmaspiegel von etwa 50 mg% eintritt und wir bei konstantem Plasmaspiegel arbeiteten, war es relativ einfach, diese Grenze zu meiden. Die Plasmaleerwerte sind einigermaßen konstant, daher braucht man nur einen Blindwert vor dem Versuch bestimmen.

Andererseits wurde von BUCHT (13) u. a. beobachtet, daß bei niedrigen Plasmaspiegeln (unter 15 mg%) die Thiosulfat-clearance größer wird, als die Inulinclearance. Diese Tatsache konnte bislang noch nicht erklärt werden. Man muß also bei der Bestimmung der Thiosulfatclearance darauf achten, daß einerseits bekannte Fehlerquellen vermieden, andererseits unerwünschte Nebenwirkungen umgangen werden. Am günstigsten arbeitet man mit Plasmaspiegeln zwischen 20 und 40 mg% Thiosulfat.

Nach Untersuchungen von REUBI (38), der gleichzeitig die renale Plasmadurchströmung untersuchte, sind bei ausgesprochen glomerulären Affektionen die Clearancewerte für Inulin und Natriumthiosulfat unvergleichlich stärker vermindert, als die renale Plasmadurchströmung.

Ein Nachteil haftet allen Bestimmungsmethoden des Glomerulumfiltrates gleichermaßen an: Wenn auch beim Gesunden die Clearance der Untersuchungssubstanz mit dem Glomerulumfiltrat gleichzusetzen ist, so ist es doch

fraglich, ob das auch bei der geschädigten Niere der Fall ist. Es ist unwahrscheinlich, daß der Stoff durch die Tubuli in nennenswerter Menge ausgeschieden wird. Denkbar wäre es aber, daß eine teilweise Rückresorption im Tubulus stattfindet. In diesem Falle würde es sich allerdings nicht um eine selektive Rückresorption handeln, sondern höchstens um eine passive Diffusion des Ultrafiltrates durch nekrotische oder zerstörte Tubulusepithelien. Nach Auffassung von REUBI (38) kommt allerdings diesem Mechanismus kaum eine praktische Bedeutung zu. Wenn man auch in diesem Falle nicht mehr das reelle Filtrat ermittelt, so kann man das doch vernachlässigen, weil im Vordergrund des Interesses das effektive Filtrat steht, dessen Verminderung für die Entwicklung der Niereninsuffizienz verantwortlich ist.

VI. DIE UNTERSUCHUNGSTECHNIK

Bei den Untersuchungen bedienen wir uns im wesentlichen der Methode von GOLDRING (21) und REUBI (38), die wir leicht modifizierten. Etwa 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn bekommt der Patient je nach Körpergewicht, bzw. Körperoberfläche 600 bis 800 ml dünnen Pfefferminztee, den er vor und während des Versuches trinken soll. Wir haben bewußt darauf verzichtet, die Bestimmung bei nüchternen Patienten durchzuführen, da die Diabetiker möglichst mit ausgeglichener Stoffwechsellage zur Untersuchung kommen sollten. Der Patient liegt möglichst entspannt im Bett. Nach Desinfektion der Urethralöffnung wird ein Gummikatheter in die Blase eingeführt und mit einem Heftpflasterstreifen befestigt. Nun entnimmt man eine Urinprobe für die Leerwertbestimmung. Bei Frauen haben wir es vorgezogen, stets neu zu kathetern, um aufsteigende Infektionen zu vermeiden. Hierauf entnimmt man aus einer Armvene etwa 10 ml Blut für die Bestimmung des Plasmaleerwertes. Durch die gleiche Kanüle infundiert man nun 80 ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung. Diese Menge bezieht sich auf ein 60 kg schweres Individuum und muß jeweils dem tatsächlichen Körpergewicht angepaßt werden. Die Tropfgeschwindigkeit muß so gewählt werden, daß diese erste Infusionsmenge in 10-15 Minuten einläuft.

Nunmehr steckt man den Infusionsschlauch in eine zweite, vorbereitete Infusionsflasche um. Diese zweite Infusion enthält 70 ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung, die man mit physiologischer Kochsalzlösung auf 300 ml ergänzt. Die Tropfgeschwindigkeit wird so gewählt, daß in einer Minute 4 ml

der Lösung einfließen. Die angegebenen Mengen der Testsubstanzen wurden empirisch bestimmt und ergeben beim Normalen einen mehr oder weniger konstanten Blutspiegel. Bei Erwartung einer eingeschränkten Nierenfunktion muß die infundierte Substanzmenge in der zweiten Infusion entsprechend reduziert werden. Ebenso muß natürlich in Erwartung einer erhöhten Clearance (s. später) die Tropfgeschwindigkeit der zweiten Infusion etwas gesteigert werden.

Nach Beginn der zweiten Infusion wartet man 15 Minuten, um ein Gleichgewicht in der Substanzverteilung zwischen dem Plasma und dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen zu erreichen. Dann wird die Blase des Patienten entleert, mehrmals mit je 20 ml sterilem Wasser oder steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült, wobei zur besseren Entleerung der Blase zusammen mit dem Wasser Luft in die Blase instilliert wird. Durch suprapubischen Druck wird nun der letzte Rest von Flüssigkeit und Luft aus der Blase gedrückt. Nach vollzogener Entleerung wird der Zeitpunkt genau notiert. (Beginn der ersten Untersuchungsperiode!) In der Mitte der Periode, die zwischen 10 und 15 Minuten betragen soll, wird, wenn immer möglich am anderen Arm Blut entnommen (etwa 10 ml). Venen in der Nähe der laufenden Infusion müssen vermieden werden, um grobe Fehler in der Bestimmung des Blutspiegels der Testsubstanzen zu vermeiden. Zur Blutentnahme verwendeten wir Kanülen, die mit einem Mandrin verschlossen werden. Vor der Untersuchung spritzen wir die Kanüle mehrmals mit Heparin durch und heparinisieren auch die Mandrinnadel. So kann man die Kanüle für die Blutentnahme der zweiten Untersuchungsperiode liegen lassen. Zu Ende der Periode wird die Blase erneut entleert und zweimal mit 20 ml Wasser und etwas Luft nachgespült, wobei peinlich darauf zu achten ist, daß durch manuelles Ausdrücken der Blase auch die letzten Tropfen Urin gesammelt werden können. Der Zeitpunkt des Austritts der Luft beim letzten Spülvorgang wird wieder genau notiert. (Ende der ersten und gleichzeitig Beginn der zweiten Untersuchungsperiode). Für die zweite Periode gilt dieselbe Prozedur, wie für die erste. Nach Abschluß der zweiten Untersuchungsperiode werden beide Nadeln und der Katheder entfernt.

Die Blutproben werden zweckmäßigerweise in einem Röhrchen aufgefangen, in dem sich einige Tropfen Heparin befinden. Im Anschluß an den Versuch werden die Blutproben sofort zentrifugiert, das Plasma von den Erythrozyten getrennt, um jede Diffusion zu vermeiden. Die chemische Bestimmung erfolgt für das Thiosulfat nach der Methode von GILMAN und Mitarbeitern (20).

Von den genau gemessenen Urinportionen werden geeignete Verdünnungen hergestellt. Hierbei muß man selbstverständlich die Menge des zur Spülung verwendeten Wassers berücksichtigen. Bei unseren Untersuchungen hat sich eine Urinverdünnung auf 20% bewährt.

Der der theoretischen Mitte der Urinperiode entsprechende Blutspiegel wird durch Interpolation berechnet. Dabei kann ein Zeitpunkt von drei Minuten vor der theoretischen Periodenmitte gewählt werden, um die auf dem Urintransport vom Glomerulum bis zur Blase beruhende Verzögerung zu berücksichtigen. Bei nur wenig schwankender Konzentration der Testsubstanz im Plasma kann jedoch auf diese Maßnahme verzichtet werden.

VII. CHEMISCHE BESTIMMUNG UND BERECHNUNG

Zunächst berechnet man unter Berücksichtigung des Spülwassers die Menge Reinurin pro Periode. Mit Hilfe der Reinurinmenge und der Periodendauer läßt sich dann unschwer das Urinzeitvolumen berechnen. Alsdann stellt man, wiederum unter Berücksichtigung der Spülflüssigkeit eine 20%ige Urinlösung her. Selbstverständlich muß man auch vom Leerwerturin diese Verdünnung ansetzen.

Nun folgt die chemische Bestimmung des Natriumthiosulfats im Urin nach GILMAN und Mitarbeitern (20).

5 ml Urin werden mit einigen Tropfen Natronlauge alkalisiert (als Indikator Phenolphthalein). Dann werden 25 ml 0,01 n Kaliumjodat, 2 ml Kaliumjodid (frische, 10%ige Lösung) und schließlich 2 ml 2 n Salzsäure zugegeben. Das freigesetzte Jod wird sofort mit einer standardisierten 0,01 n Natriumthiosulfatlösung titriert. Als Indikator dient frische Stärkelösung. Am zweckmäßigsten ist eine 25 ml Bürette.

Berechnung: S = Titrationswert des Jodats (Leerwert)
U = Titrationswert des Urins
Q = Menge des zur Bestimmung verwendeten Urins (5 ml)

Urinkonzentration von Natriumthiosulfat in mg% = $\frac{3950 \cdot (S-U)}{Q \cdot S}$

Dies ist die Konzentration von verdünntem Urin (20%).

In unserem Fall muß man daher noch mit 5 multiplizieren. Zu 3 ml Plasma werden 21 ml destilliertes Wasser zugegeben. Dann werden 3 ml $\frac{n}{3}$ Schwefelsäure zugefügt, das Gemisch wird gut geschüttelt, 10 Minuten ruhen gelassen und durch ein Filter S&S 595 filtriert. 10 ml Filtrat werden mit 10 ml 0,01 n Kaliumjodat versetzt und nach Zugabe von 2 ml 2 n Salzsäure 3-5 min. stehengelassen. Schließlich werden 2 ml Kaliumjodid beigegeben, und das Ganze wird mit 0,01 n Natriumthiosulfat titriert. Als Indikator dient wieder Stärke.

Berechnung: $F = \text{Titrationwert des Filtrats}$
 $S = \text{Titrationwert des Jodats (Plasmaleerwert)}$

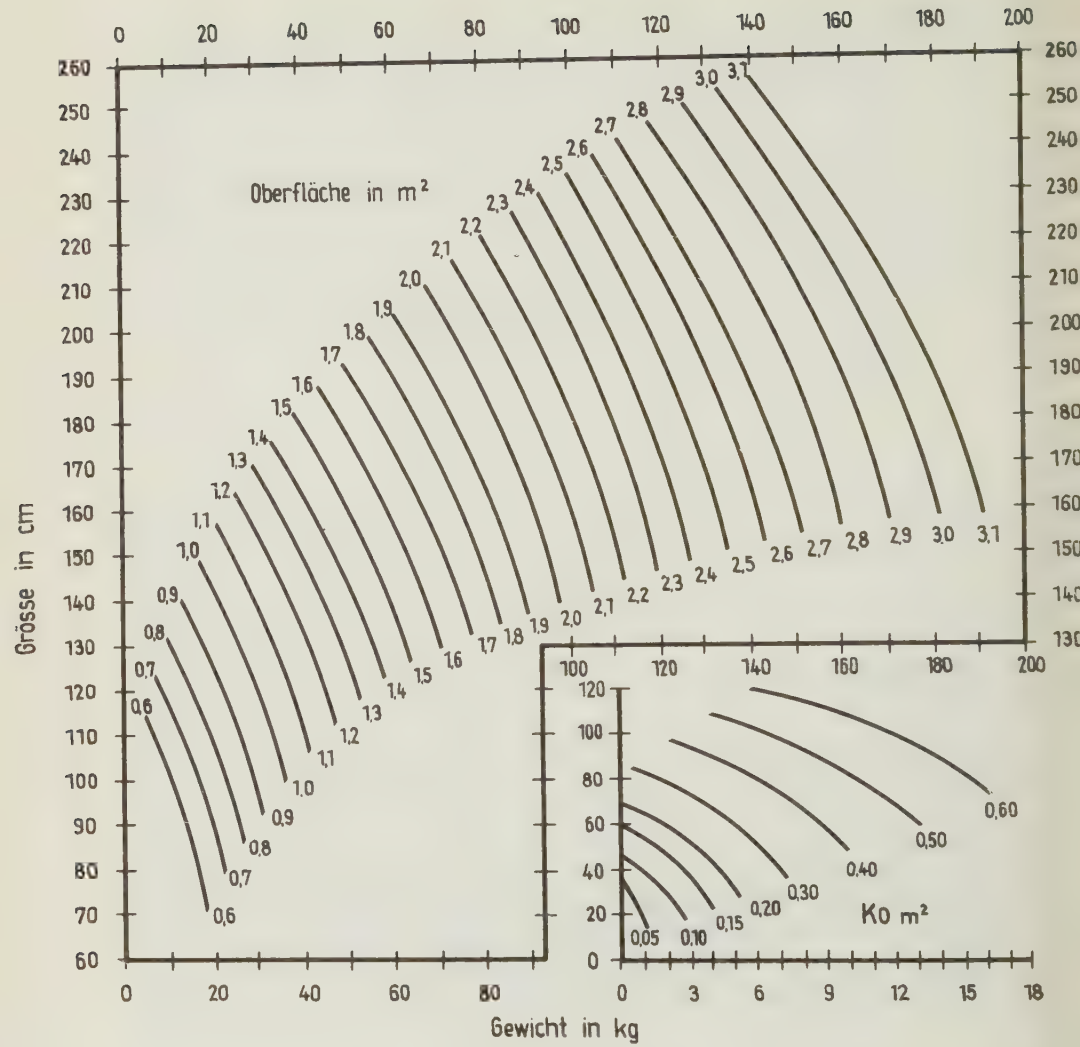
Plasmakonzentration von Natriumthiosulfat in

$$\text{mg\%} = \frac{197,5 \cdot (S-F)}{S}$$

Nachdem man auf diese Weise Urin- und Plasmakonzentration in jeder Periode berechnet hat, kann man die Werte jeweils einer Periode in die allgemeine Clearanceformel einsetzen.

$$\text{Clearancewert } C = \frac{U \cdot V}{P}$$

Das arithmetische Mittel aus den beiden Clearancewerten ergibt den Direktwert, der jetzt nur noch auf eine mittlere Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ umgerechnet werden muß. Die Körperoberfläche kann beim Menschen nach der älteren Formel von DUBOIS (17) oder besser nach dem neueren Nomogramm von SENDROY & CECCHINI (48) berechnet werden, welches einen "Körperformfaktor" in der Beziehung von Gewicht zu Größe mit berücksichtigt (s. Abb). Zur Benutzung des Nomogramms zeichnet man am besten ein Koordinatenkreuz auf transparentes Papier und verschiebt dieses auf dem Nomogramm so, daß die Abszisse auf dem gewünschten Wert der Körpergröße und die Ordinate auf dem Wert für Körpergewicht zu liegen kommt. Der Schnittpunkt gibt dann die Körperoberfläche in qm an.



Nomogramm zur Bestimmung der
Körperoberfläche aus Größe und Gewicht
(Zusatz rechts unten bezieht sich auf Kinder)

VIII. NORMALWERTE, STANDARDABWEICHUNG, GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE

Wir untersuchten zunächst fünf nierengesunde Patienten und fanden bei ihnen einen Mittelwert für das Glomerulumfiltrat von 125 ml/min; die Standardabweichung betrug nur 8,5. Da diese Werte genau mit denen übereinstimmen, die REUBI (38) bei einer großen Untersuchungsserie fand, setzten wir unsere Bestimmungen bei normalen Versuchspersonen nicht fort. REUBI (38) untersuchte 203 nierengesunde Patienten und fand bei ihnen folgende Mittelwerte für normale Versuchspersonen beiderlei Geschlechts:

Glomerulumfiltrat (Clearance des Natriumthiosulfat):

126 ml/min; Standardabweichung (σ): 16,5

Mittelwert $\pm 2\sigma$: 93 - 159 ml/min.

In dieser Statistik wurde weder das Geschlecht, noch das Alter der Patienten berücksichtigt. Allgemein liegen die Clearancewerte bei Frauen etwas tiefer, als bei Männern. ROBERTSON und Mitarbeiter (42) geben für Frauen einen Normalwert von 117 ml/min an, GOLDRING und CHASIS (21) fanden den Clearancewert bei Frauen um 10 bis 15% niedriger. Nach WATKIN und SHOCK (63) nehmen die Clearancewerte vom dreißigsten Lebensjahr an mit dem Alter ab. Dabei ist jedoch schwierig zu entscheiden, ob diese Abnahme eine Folge des Alterns an sich ist, oder ob es sich um den Ausbruch einer Arteriosklerose handelt. Die Abnahme des Glomerulumfiltrats wird mit 1 ml pro zurückgelegtes Lebensjahr angegeben (vom 30. Lebensjahr an gerechnet.).

IX. DIE DIABETISCHEN NEPHROPATHIEN

Selbstverständlich ist es grundsätzlich möglich, daß jede Nierenkrankheit auch bei Diabetikern auftreten kann. Als diabetische Nephropathie kann man allerdings nur die Nierenkrankheiten ansprechen, die durch den Diabetes bedingt sind, oder von ihm zumindest stark begünstigt werden. HAMM (26) stellt deshalb die Nephropathien bei Diabetikern nach klinischen und funktionellen Gesichtspunkten folgendermaßen zusammen:

1. Für Diabetes mell. spezifische Nierenerkrankungen:
Glomerulosklerose (KIMMELSTIEL-WILSON)
 - a) beim juvenilen Diabetes
 - b) beim Diabetes mell. mittleren und höheren Alters
2. Durch Diabetes mell. in Entstehung und Ablauf stark begünstigt:
Benigne Nephrosklerose
3. Mischformen zwischen 1. und 2.
4. Bei Diabetes mell. vorkommende und teilweise dadurch in Entstehung und Ablauf begünstigte Nierenerkrankungen:
Pyelonephritis
Glomerulonephritis aller Grade

An dieser Stelle sei nur kurz auf die Krankheitsbilder 1. bis 3. eingegangen.

Die Differentialdiagnose zwischen der Glomerulosklerose und der Nephrosklerose bereitet in der Klinik außerordentlich große Schwierigkeiten. In manchen Fällen wird sie unmöglich sein, bzw. nur vom Pathologen zu klären sein. Dies wird besonders der Fall sein, wenn Mischfälle auftreten, was gar nicht allzu selten ist. Da sich die Therapie nicht, oder nur sehr unwesentlich unterscheidet, und die Differentialdiagnose daher nur von einigem prognostischen Wert ist, verzichten einige Autoren, wie THIELE (61) u. a. auf eine Differentialdiagnose und fordern die Zusammenfassung der Krankheitsbilder im klinischen Bereich unter der Bezeichnung "diabetische Nephropathie".

Wegen der Schwierigkeiten der Diagnose im weiteren Bereich der mäßigen Funktionseinschränkungen und der langsam progredienten Nierenleiden ist die Diagnose allerdings auf sehr exakte Prüfungen angewiesen und da können wir unsere Ansprüche nicht hoch genug stellen. Das eigentliche Gebiet der Clearance-Untersuchungen ist die Differentialdiagnose der Nierenleiden. Sie versagt aber gerade in Bezug auf die Unterscheidung zwischen Glomerulosklerose und Nephrosklerose, weil zumindest im fortgeschrittenen Stadium die Resultate identisch sind. Man kann lediglich eine Aussage über den funktionstüchtigen Nierenrest machen.

SPÜHLER und ZOLLINGER (54) stellten die diabetischen Nephropathien in einem Schema zusammen. Sie stellten die klinische Symptomatologie in starke Abhängigkeit zu Alter und Konstitution. In verschieden starker Ausprägung seien dabei die Charakteristika einmal der Nephrose, einmal der

Sklerose anzutreffen. Von den meisten Autoren, wie HAMM (26), PIETSCH-MANN (37), u.a. wird dieses Schema abgelehnt und auch uns gelang es nicht, die Fälle diesem Schema einzuordnen.

Im Gegensatz zur Nephrosklerose tritt bei der Glomerulosklerose die Albuminurie gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung oder sogar vorher auf, nicht wie bei der Nephrosklerose mehrere Jahre nach Einsetzen der Hypertonie. Ferner fällt oft eine signifikante Erhöhung der α -2-Globuline im Plasma auf. Bei Glomerulosklerose ist immer auch eine Veränderung des Augenhintergrunds nachweisbar. RIFKIN und Mitarbeiter (41) fanden im Urinsediment von Kranken mit KIMMELSTIEL-WILSON-Syndrom doppelbrechende Tropfen. Schließlich geht der Glomerulosklerose ein Diabetes von längerer Dauer voraus. Allerdings ist es durchaus möglich, daß ein geringer, latenter Diabetes vorliegt, von dessen Existenz der Patient nichts weiß. Mit diesem Sachverhalt erklärt auch HAMM (26) die aufsehenerregende Feststellung von FAHR (19) der bei Sektionen Glomerulosklerosen fand, obwohl kein Diabetes vorlag. FAHR glaubte die Veränderungen deshalb nicht als diabetisch bedingt ansehen zu können, weil eine Harnzuckerausscheidung ante finem nicht bestanden hatte. Eine Blutzuckerbestimmung war in diesen Fällen nicht erfolgt. Aber auch diese wäre nicht unbedingt für das Nichtvorhandensein eines Diabetes beweisend gewesen.

Bei der reinen Nephrosklerose treten folgende Symptome auf: Betroffen sind meist Pykniker höheren Alters. Der Hypertonus besteht meist längere Zeit vor Auftreten von Nierensymptomen. Die Blutdruckwerte liegen höher. Eine stärkere Albuminurie fehlt, ebenso wie Ödeme meist fehlen. Das Serumeiweiß ist meist nicht, oder nur sehr gering reduziert. Die Zuckerkurve ist starr und die Stoffwechsellage bessert sich bei der Nephrosklerose nicht, worauf ZUBROD u.a. (66) hinweisen.

Ergebnisse der Untersuchungen

Wir untersuchten 39 Diabetiker, davon 6 Frauen. (Der niedrige Anteil der Frauen war rein technisch bedingt, weil die Untersuchungen auf einer Männerstation durchgeführt wurden und nur in Ausnahmefällen ambulant bei Frauen die Clearance bestimmt wurde.) Wir untersuchten alle Diabetiker, ohne Rücksicht darauf, ob Nierensymptome vorhanden waren. Uns lag daran, einen möglichst großen Querschnitt zu erfassen, sowohl in Bezug auf Dauer des Diabetes, als auch in Hinsicht auf Schwere, Diabetestyp etc.

X. DIE NIERENFUNKTION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DAUER DES DIABETES

Wenn beim Diabetiker eine Nephropathie auftritt, so zeigt sie eine starke Abhängigkeit von der Dauer des Grundleidens.

Nach unseren Untersuchungen zeigt die Nierenfunktion der Diabetiker drei Stadien, die nach der Entstehung der Stoffwechselstörung durchlaufen werden. Es besteht allerdings ein ziemlich großer Unterschied in der Geschwindigkeit, mit der diese Stadien durchlaufen werden.

Im ersten Stadium, das mit dem Beginn des Diabetes mell. einsetzt, ist die Nierenfunktion weitgehend normal. Die glomeruläre Filtration liegt im Normalbereich, d.h. die Glomerula sind weder pathologisch verändert, noch in ihrer Funktion gestört. Die Nieren sind also vollkommen unauffällig.

Im zweiten Stadium findet man ein wesentlich erhöhtes Glomerulumfiltrat. Nach SPÜHLER (53) ist dies auf einen spezifischen Prozeß zurückzuführen, der an den Membranen im allgemeinen und an den Schlingenmembranen des Glomerulum im besonderen angreift. Es kommt zu einer Membranschädigung und in der Folge zu einer erhöhten Permeabilität, die sich in stark gestiegenen Werten der Thiosulfatclearance äußert. Es werden hier Werte über 300 ml/min erreicht.

Im dritten Stadium wird nun das Glomerulumfiltrat kontinuierlich geringer. Dies wäre damit zu erklären, daß in die geschädigten Membranen hyaline Substanzen eingelagert werden. Dadurch kommt es wiederum zu einer Störung der Permeabilität, allerdings mit Ausschlag nach der anderen Seite, die Permeabilität sinkt ab, das Glomerulumfiltrat wird kleiner.

Bei der Bestimmung des dritten Stadiums taucht allerdings eine Schwierigkeit auf. Während das zweite und späte dritte Stadium durch die Erhöhung, bzw. die Einschränkung des Glomerulumfiltrats gut nachweisbar sind, ist die Unterscheidung zwischen dem ersten und dem frühen dritten Stadium nicht leicht. In beiden Fällen liegt der Clearancewert für Natriumthiosulfat im Normbereich, einmal als Ausgangslage, einmal auf dem absteigenden Schenkel vor weiterem Absinken. Eine Differenzierung ist hier nur möglich, wenn

man eine spätere Kontrolluntersuchung macht. Liegt der Wert der Kontrolluntersuchung höher, so hat wahrscheinlich bei der ersten Untersuchung das erste Stadium vorgelegen, liegt er niedriger, so dürfte es sich um das frühe dritte Stadium gehandelt haben.

Interessant ist, daß klinisch nur das späte dritte Stadium in Erscheinung tritt. Hier kommt es zu dem bekannten Syndrom mit Albuminurie, Ödemen, Hypertonie etc. Hier kommt wieder zum Ausdruck, daß erst sehr ausgeprägte Veränderungen der Niere ein klinisches Bild hervorrufen. Pathologisch ist das gesamte dritte Stadium faßbar, man sieht die hyalinen Ablagerungen im Mikroskop.

So ist es zu erklären, daß Verfasser, die sich auf pathologische oder biopsische Untersuchungen stützen, eine größere Häufigkeit der diabetischen Nephropathie angeben, als jene, die diese Nephropathie nur nach dem klinischen Bild diagnostizieren.

Wie bereits erwähnt, bestehen unserer Ansicht nach große Unterschiede in der Geschwindigkeit, in der die drei Stadien durchlaufen werden. Von unseren 39 Patienten befanden sich 6 in diesem ersten Stadium (15%). Bis auf eine Ausnahme war bei diesen 6 Patienten der Diabetes erst vor relativ kurzer Zeit entdeckt worden. (Diabetesdauer weniger als ein Jahr). In dem einen Ausnahmefall bestand der Diabetes bereits 6 Jahre.

Die unterschiedliche Geschwindigkeit in der Progredienz des Prozesses kommt besonders gut im zweiten Stadium zum Ausdruck. Hier faßten wir alle Patienten zusammen deren Glomerulumfiltrat über die Norm erhöht war. Diese Gruppe umfaßte 17 Patienten (41%). Die Diabetesdauer der Patienten in dieser Gruppe reichte von 1/2 Jahr bis zu 24 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 5,6 Jahre. So ist leicht zu erklären, daß die Angabe der Diabetesdauer als Symptom einer Nephropathie nur sehr relativen Wert hat. Der Diabetes kann jahrzehntelang bestehen, ohne daß klinische Symptome von seiten der Niere vorhanden wären, wenn auch von der Funktion her gesehen die gesteigerte Permeabilität als pathologisch anzusprechen ist. Das ist auch der Grund dafür, daß Autoren wie PIETSCHMANN (37) keine Beziehungen zur Dauer des Diabetes sehen.

Aus vorher angedeuteten Gründen möchten wir das dritte Stadium in einen frühen und einen späten Abschnitt unterteilen.

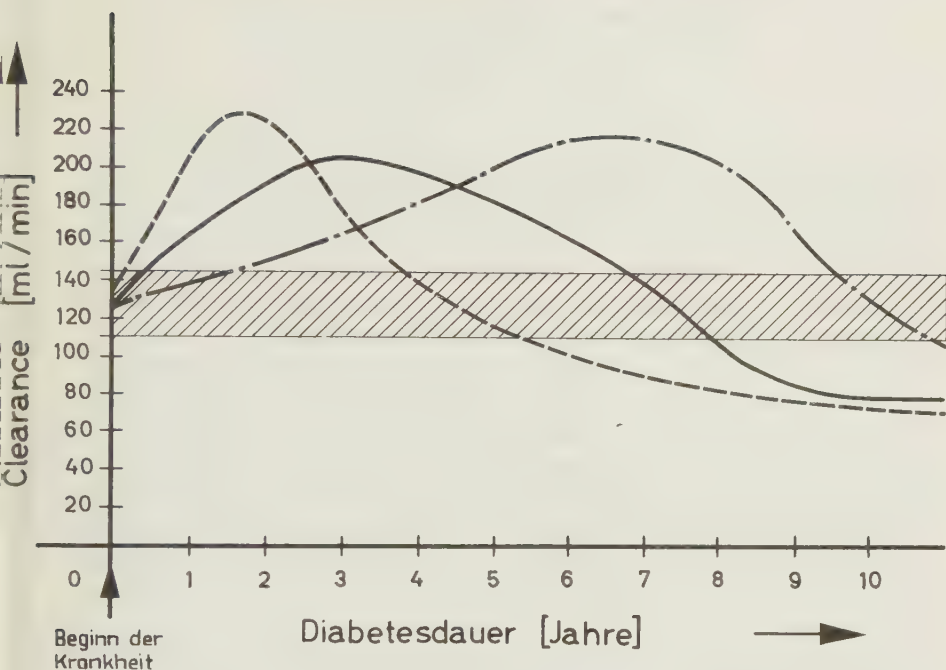
Dem frühen dritten Stadium konnten wir 7 unserer 39 Patienten einordnen (18%). Hier lag die durchschnittliche Diabetesdauer bei etwa 7 Jahren. In einem Fall war allerdings der Diabetes erst seit einem halben Jahr bekannt. Dies ist gar nicht so außergewöhnlich, auch HAMM (26) beschrieb einen autopsisch gesicherten Fall, wo die Glomerulosklerose gleichzeitig mit dem Diabetes entdeckt wurde. Hier handelt es sich offensichtlich um eine latente diabetische Stoffwechselstörung, die schon lange vor ihrer Entdeckung bestanden hatte.

Dem späten dritten Stadium konnten wir 9 der 39 Patienten zuordnen. Das entspricht etwa 23% aller Fälle. Mit Ausnahme von 2 Fällen bestand hier der Diabetes etwa 10 Jahre lang. Bei diesen zwei Fällen handelte es sich wiederum um Diabetiker, bei denen die Stoffwechselstörung mit Sicherheit schon lange unerkannt bestanden hatte, denn sie wiesen bereits andere diabetische Angiopathien auf. Bei allen 9 Patienten wäre die Nephropathie auch ohne Clearanceverfahren nachweisbar gewesen. Hier hatte die Untersuchung vor allem den Wert, die Veränderung größenordnungsmäßig zu erfassen. Nach allem Gesagten ist eine Abhängigkeit der Nephropathie von der Diabetesdauer klar gegeben. Hier nochmals eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse in dieser Hinsicht:

Tabelle 2

Diabetesdauer	bis 6 Mon.	6 Mon.-4 Jhr.	5-9 Jhr.	über 9 Jhr.
Durchschnittl. Glomer.-Filtrat	150	209	142	84

Anschaulicher wird die Beziehung in einem Schaubild.



Die ausgezogene Kurve stellt den von uns gefundenen Mittelwert dar, die gestrichelten Kurven stellen Varianten dar, die durch die verschiedene Ablaufgeschwindigkeit bedingt sind. Schraffiertes Feld ist mit Normalbereich gleichzusetzen.

Ist die Nephropathie erst einmal in das späte dritte Stadium eingetreten, so ist sie in ihrem Verlauf nicht mehr aufzuhalten. Nach HAMM (26) beträgt die Lebenserwartung dann nur mehr 2 bis 3 Jahre, maximal 4 Jahre. Nach BECHER (7) kommen die meisten Patienten mit maligner Nephrosklerose nicht an den Folgen der Niereninsuffizienz mit Urämie ad exitum, der Tod folgt meist aus cerebralen oder cardiovasculären Zuständen. Bei jungen Patienten ist Niereninsuffizienz häufiger.

XI. GLOMERULUMFILTRAT UND HARNZUCKERAUSSCHIEDUNG

Bei der diabetischen Nephropathie kommt es fast mit Sicherheit zu einem Absinken oder sogar zum Fehlen der Harnzuckerausscheidung. Die Nierenschwelle für Glucose steigt an. Nach SARRE (46) wurden dabei Blutzuckerwerte bis 500 mg% beobachtet, ohne daß es zu einer Glycosurie kam. Diese Erhöhung kann sowohl Ausdruck einer weiteren Erhöhung der Glucoserückresorption oder eine Herabsetzung des Glomerulumfiltrates sein. Unserer Ansicht nach steht die zweite Komponente im Vordergrund.

Die Senkung der vorher regelmäßigen Harnzuckerausscheidung ist bei der diabetischen Nephropathie so konstant, daß THIELE (61) vorschlägt, die verminderte oder negative Glycosurie als wichtiges Symptom bei der Diagnose der Nephropathie zu werten. Diese Auffassung können wir nach unseren Ergebnissen nur bestätigen. Teilen wir die Harnzuckerausscheidung der eingestellten Diabetiker nach dem im letzten Kapitel entworfenen Schema auf, so ergibt sich etwa folgendes Bild:

Im Stadium I hat etwa ein Drittel aller Patienten eine meßbare regelmäßige Harnzuckerausscheidung. Im Stadium II zeigen wesentlich mehr Patienten Glycosurie. Dies ist auch verständlich, denn hier handelt es sich um das Stadium der Membranschädigung mit gesteigerter Permeabilität. Im frühen Stadium III (in Zukunft IIIa genannt) sinkt die Zahl der Fälle mit Harnzuckerausscheidung unter den Wert von I ab. Im späten dritten Stadium (in Zukunft IIIb genannt) fand sich bei keinem Patienten mehr eine regelmäßige Harnzuckerausscheidung.

Tabelle 3

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Fälle mit Glycosurie	33%	48%	29%	0%

Noch deutlicher wird der Zusammenhang, wenn man nicht nur die Zahl der Fälle mit Glycosurie betrachtet, sondern auch die Menge der täglichen Harnzuckerausscheidung. Wir haben die Harnzuckermenge im Durchschnitt berechnet, nicht in Bezug auf die Zahl der tatsächlich in diesem Stadium

zuckerausscheidenden Patienten, sondern in Bezug auf alle Patienten dieses Stadiums. Diese Zusammenstellung ergibt folgendes Bild:

Tabelle 4

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Harnzuckerausscheidung in gr./die	6	54,7	11,9	0

Hierzu ist zu bemerken, daß es sich bei allen Patienten um stationäre Fälle handelte, die frisch eingestellt sind. Bei den Harnzuckerausscheidungen handelt es sich also nicht um Glycosurien, die als Folge von Diätfehlern oder mangelhafter Stoffwechseleinstellung anzusehen sind.

Da bei vorliegender Nephropathie die Harnzuckerausscheidung absinkt, oder fehlt, wird es offensichtlich, wie gefährlich es ist, einen Diabetes nur aufgrund von Harnzuckerkontrollen zu regulieren, wie es leider viele Ärzte immer noch tun. Obwohl der Urin zuckerfrei ist, kann der Glucosespiegel im Blut hohe und höchste Werte annehmen.

Andererseits kann man bei hoher Harnzuckerausscheidung trotz befriedigender Stoffwechselkompensation auf das Vorliegen des Stadiums II schließen. Bei allen Fällen von Glycosurie über 50 mg/die lag eine deutliche, oft sogar starke Erhöhung des Glomerulumfiltrats vor.

Wie oben gesagt, führen wir die gesteigerte Harnzuckerausscheidung im Stadium II auf Permeabilitätsstörungen der Gefäßschlingen im Glomerulum-bereich zurück. Diese erhöhte Gefäßpermeabilität beim Diabetiker kann auch auf andere Art und Weise und an anderen Organen nachgewiesen werden. GRUBER und SPÜHLER (22) machten hier Untersuchungen am Kammerwasser nach der Methode von AMSLER (5). Nach i.v. Injektion von Fluorescein tritt dieser Farbstoff im Kammerwasser beim Diabetiker rascher und intensiver auf, als beim Normalen. Die verminderte Kapillarresistenz zeigt sich auch an einem positiven Ausfall des RUMPEL-LEEDE-Phänomens. Da dieses Phänomen aber bei den verschiedensten pathologischen und physiologischen Zuständen vorkommt, ist es bei der Verwendung in der Nephropathie-Diagnose sehr vorsichtig zu bewerten.

XII. AUSWIRKUNGEN DER NEPHROPATHIE AUF DEN BLUTZUCKERSPIEGEL

Bislang konnte noch nicht geklärt werden, warum sich die Nephropathie auf die Stoffwechsellaage im Sinne einer Blutzuckersenkung auswirkt. Diese eigenartige Erscheinung, die von MARTIN (32), später auch von WILSON und Mitarbeitern (64) erwähnt wurde, konnten wir aufgrund unserer Untersuchungen nur bestätigen. Diese Stoffwechselbesserung läßt sich allerdings nur schwer in Zahlen ausdrücken, da sie zu viele Komponenten umfaßt.

Mit fallendem Blutzuckerspiegel nimmt selbstverständlich der Bedarf an Insulin, bzw. an oralen Antidiabetika ab. Die gleiche Erscheinung findet man, wenn beim Diabetiker eine Nephritis auftritt. Deshalb befaßte sich SALOMON (45) mit dem Problem der "Heilung" des Diabetes durch Nephritis. Die Besserung ist allerdings nur passager, da spätestens nach einigen Jahren das nephrotische Symptom auftritt und zur Urämie führt.

Nach THIELE (61), der zwei solche Fälle beobachtete, ist sogar ein vorübergehendes Verschwinden des Diabetes möglich. Allerdings ist es nicht möglich, eine feste Regel für das Verhalten des Diabetes unter der Nephropathie aufzustellen. ZUBROD und Mitarbeiter (66), die sich auch mit diesem Problem beschäftigt haben, glauben, daß in diesen Fällen kein Insulinmangel- sondern ein Hyperglukagondiabetes vorliege. Die Autoren geben an, daß sie nach Absetzen des Insulins keine Verschlechterung der Stoffwechsellaage beobachten konnten. Dies können wir nicht bestätigen, wir fanden im Gegensatz dazu sogar eine wesentlich heraufgesetzte Insulinempfindlichkeit bei Nephropathien. Allerdings stimmen wir mit HAMM (26) in der Beobachtung überein, daß bei schweren Fällen von Nephropathie praktisch nie Acidosen auftreten.

XIII. DIE ABHÄNGIGKEIT DER NEPHROPATHIE VON DER SCHWERE DES DIABETES

Man ist geneigt, anzunehmen, daß eine diabetische Nephropathie umso eher und umso leichter auftritt, wenn eine diabetische Stoffwechselstörung von sehr hohem Grad vorliegt. Dies ist aber durchaus nicht der Fall.

In Anlehnung an BERTRAM (9) teilten wir den Schweregrad der diabetischen Stoffwechselstörung in drei Gruppen ein:

- a) Leichte Diabetesformen, die Patienten kommen allein mit Diät ohne Insulin und ohne orale Antidiabetica aus. Der Stoffwechsel ist dabei gut kompensiert. Es tritt keine regelmäßige, nennenswerte Harnzucker-ausscheidung auf. Blut und Urin sind acetonfrei.
- b) Mittelschwere Diabetesformen, die Patienten werden mit Insulin oder mit oralen Antidiabetica, oder auch mit kombinierter Therapie behandelt. Dabei ist ebenfalls die Stoffwechsellage ausgeglichen, kein Auftreten von Aceton oder nennenswerten Harnzuckermengen.
- c) Schwere Diabetesformen. Trotz Therapie mit Insulin oder oralen Antidiabetica ist die Stoffwechselsituation nicht kompensiert, Auftreten von regelmäßigen, bedeutenden Harnzuckermengen. Harn und Blut oft acetonpositiv.

Nach dieser Einteilung konnten wir keinerlei Zusammenhang zwischen der Schwere des Diabetes und dem Auftreten von Nephropathien, oder der Geschwindigkeit des Ablaufes der Stadien feststellen.

Tabelle 5

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Zahl der Fälle mit leichtem Diabetes	3	1	0	2
Zahl der Fälle mit mittelschw. Diabetes	2	13	6	7
Zahl der Fälle mit schwerem Diabetes	1	3	1	0
insgesamt	6	17	7	9

Diese Feststellung, daß die Nephropathie unabhängig von der Schwere des Diabetes auftritt, machte auch MURI (36) der schwerste Diabetesformen über Jahrzehnte beobachten konnte und bei den Patienten trotzdem keinerlei Nephropathie feststellen konnte. Auch KEIDING und Mitarbeiter (27), die 451 Fälle untersuchten, fanden in Bezug auf Nephropathie keinen Unterschied zwischen den leichten Diabetesarten (weniger als 30 E Insulin/die) und den schweren Diabetesformen. Der Prozentsatz der Nephropathien ist annähernd gleich groß. Diese Feststellung machte auch PIETSCHMANN (37), der zahlreiche Fälle von diabetischen Nephropathien bei Patienten sah, die einen ganz leichten Diabetes hatten. Einige davon einen so leichten, daß sie davon überhaupt nichts wußten. Dies war auch bei einem unserer Patienten der Fall. Der Diabetes wurde erst entdeckt, nachdem sich der Patient wegen unklarer "Herzbeschwerden" in stationäre Behandlung begeben hatte. Dabei war das Glomerulumfiltrat bereits auf 35 ml/min eingeschränkt, auch eine Retinopathie mittleren Grades war hier unberücksichtigt geblieben.

XIV. BEZIEHUNGEN ZUM DIABETESTYP

Wir versuchten, festzustellen, ob die Nephropathien bevorzugt bei einem Patienten mit einem bestimmten Diabetestyp auftreten. Um diese Frage sicher beantworten zu können, müßte man jedoch exakte Untersuchungen an einem sehr großen Krankengut durchführen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß nicht in jedem Falle der Diabetestyp mit Sicherheit festzustellen ist. Man kann nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den einen oder anderen Fall einem bestimmten Diabetestyp unterordnen. Zweckmäßig erwies sich folgende Typeneinteilung nach STEIGERWALDT (55):

1. Insulinmangeltyp (spricht gut auf Insulintherapie an)
 - a) beim jugendlichen Diabetiker
 - b) im höheren Alter bedingt durch Pankreassklerose
2. Insulinhemmungstyp (spricht auf Sulfonylharnstoff oder kombinierte Sulfonylharnstoff-Insulintherapie an) Vorkommen meist bei Patienten im mittleren Alter.
3. Gegenregulationstyp (am besten kombinierte Therapie).

Abgesehen von einer gewissen Häufung der Fälle im fortgeschrittenen Stadium 3b durch Formen des jugendlichen Insulinmangeldiabetes, auf die wir später zurückkommen werden, konnten wir keine auffallenden Zusammenhänge zwischen den Diabetestypen und dem Auftreten von Nephropathien feststellen. Hier eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse:

Tabelle 6

	Ins.-Mangeltyp	Ins.-Hemmungstyp	Gegenreg. -typ
Stadium I	3	3	0
Stadium II	8	8	1
Stadium IIIa	1	6	0
Stadium IIIb	6	3	0

Hieraus ist klar ersichtlich, daß sich Komplikationen von seiten der Niere nicht auf einen bestimmten Diabetestyp beschränken, sondern bei allen Diabetesarten vorkommen können. Offensichtlich ist also die Entstehung der Nephropathie von der diabetischen Gesamtstoffwechselsituation abhängig und nicht mit einem spezifischen hormonellen oder fermentativen Vorgang verknüpft.

XV. NEPHROPATHIE UND DIABETESTHERAPIE

Die untersuchten Diabetiker waren alle so eingestellt, wie es der Diabetes-typ verlangte. Nach STEIGERWALDT (56) wurde, wenn keine absolute Insulinindikation vorlag, zuerst versucht, diätetisch einzustellen. Erst wenn dies scheitert, muß man zwischen den zwei Möglichkeiten wählen, entweder Insulintherapie oder orale Medikation. Die Entscheidung liegt aber nicht im Belieben des Arztes, oder des Patienten, sondern dafür ist allein der Typ des Diabetes selbst entscheidend. Hierbei muß man betonen, daß die Sulfonylharnstoffpräparate wie Carbutamid oder Tolbutamid keinen Insulinersatz darstellen und meist nur dann eine Wirkung zeigen, wenn die Einstellung mit Insulin ganz oder teilweise scheitert. Anders ist die Lage bei den Biguanididen, wie z.B. dem Butylbiguanid. Dieses ist manchmal in der Lage einen gewissen Ersatz für das Insulin zu leisten.

Nach Beobachtungen von HALLER und STRAUZENBERG (24) wurde in den ersten Tagen der Behandlung mit Tolbutamid vermehrte Diurese beobachtet. Diese Diuresesteigerung kommt nicht nur durch gesteigerte Flüssigkeitszufuhr infolge der Sulfonamidderivattherapie zustande, man glaubt vielmehr an einen echten diuretischen Effekt des Tolbutamids, bzw. seines Ausscheidungsproduktes. Man sieht hier gewisse Parallelen zum Diamox, dem Hemmstoff der Kohlensäurehydrase (Karbonhydrase). KELLIN und MANN (28) sahen den Angriffspunkt der Hemmung in der Tubuluszelle. Der Diureseeffekt liegt also in einer Hemmung der Rückresorption in der Tubuluszelle. Eine Änderung des Glomerulumfiltrates ist somit nicht gegeben. Deshalb kann man die Natriumthiosulfatclearance bei Patienten, die in Sulfonylharnstofftherapie stehen als wahre Glomerulumfiltratwerte ansehen, die nicht irgendwie durch diuretisch wirkende Mittel verfälscht sind.

Demgegenüber glaubten MOELLER und HÜMMER (34), daß auch das Glomerulumfiltrat für die SH-Wirkung von Bedeutung ist. Sie fanden, daß der therapeutische antidiabetische Effekt von Tolbutamid und Carbutamid umso größer ist, je geringer das Glomerulumfiltrat ist. Als kritische Grenze, unterhalb der eine befriedigende Diabeteseinstellung gelang, werden 100 ml/min angegeben. Die Größe des Glomerulumfiltrats wird als Anhaltspunkt für die zu erwartende Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstofftherapie angesehen und betont, daß jugendliche Diabetiker, die im allgemeinen auf Sulfonylharnstoff nicht ansprechen, ein großes Glomerulumfiltrat aufweisen.

Diese Auffassung können wir nicht teilen, wie nachstehende Tabelle zeigt. Hierbei weisen wir darauf hin, daß alle Diabetiker, die ein Glomerulumfiltrat unter 100 ml/min aufwiesen, in der Gruppe der Patienten im Stadium IIIb zusammengefaßt sind.

In der Tabelle unterscheiden wir folgende Therapiearten:

- a) reine Insulintherapie
- b) kombinierte Therapie (Insulin-Sulfonylharnstoff)
(Sulfonylharnstoff-Biguanid)
- c) Tolbutamidtherapie (Rastinon, Artosin)
- d) Carbutamidtherapie (Invenol, Nadisan)
- e) Biguanidtherapie (Silubin, Butylbiguanid)
- f) Therapie nur mit Diät

	a	b	c	d	e	f
Stadium I	3	0	0	0	0	3
Stadium II	6	5	3	1	1	1
Stadium IIIa	1	3	2	1	-	-
Stadium IIIb	3	2	1	1	-	2

Diese Ergebnisse zeigen klar, daß bei den Diabetikern, deren Glomerulumfiltrat unter 100 ml/min liegt (Stadium IIIb) nur 2 Fälle sind, die auf reine Sulfonylharnstofftherapie ansprechen. Demgegenüber benötigen 3 Patienten eine reine Insulintherapie und 2 Patienten eine Kombinationstherapie Insulin-Sulfonylharnstoff. Daß zwei Patienten nur mit Diättherapie auskommen, dürfte nicht zuletzt daran liegen, daß sich ja die diabetische Stoffwechsellage mit Auftreten der Nephropathie leicht bessert. Da aber der Personenkreis der insulinempfindlichen Diabetiker ein ganz anderer ist, als der der Sulfonylharnstoffempfindlichen, so ist kaum anzunehmen, daß ein insulinempfindlicher Diabetes in einen sulfonylharnstoffempfindlichen Diabetes umschlägt.

Ein weiteres Problem ist in der Nierenschädigung gegeben, die durch Sulfonylharnstoffe, insbesondere durch Carbutamid hervorgerufen werden kann. Die Tatsache der Nierenschädigung durch Carbutamid wird heute kaum mehr angezweifelt, weiß man doch schon aus Erfahrung mit den Sulfonamiden, daß hier oft eine schädigende Wirkung auftritt. Nach Ansicht von HALLER und STRAUZENBERG (24) hat allerdings diese Nierenschädigung, die tubulärer Natur ist, nichts mit der Genese der diabetischen Nephropathie zu tun.

Treffen aber solche Noxen, wie sie für Carbutamid nachgewiesen sind, auf eine beginnende Nephropathie, so ist die Annahme berechtigt, daß sie den Vorgang beschleunigen und den Zustand der Patienten verschlimmern können.

Aus diesen Überlegungen heraus warnen viele Autoren, wie BERTRAM (10), CONSTAM, SPÜHLER und Mitarbeiter (15) ebenso wie SEIDLER (47) und STRATMANN (59) vor einer Sulfonylharnstofftherapie bei einem Vorliegen von Nephropathie.

Es gibt renal geschädigte Patienten, bei denen namentlich die häusliche Insulintherapie auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. In diesen Fällen läßt sich, falls der Diabetes oral einstellbar ist, eine Behandlung mit peroralen Antidiabetica nicht umgehen. Carbutamid wäre jedoch nicht indiziert.

Zur Behandlung käme Tolbutamid in Frage. In solchen Fällen sollte die Nierenfunktion besonders gut überwacht werden. Wir würden hier in längeren Zeitabschnitten eine Clearanceuntersuchung mit Natriumthiosulfat vorschlagen. Einer unserer Patienten im Stadium IIb war mit Carbutamid (Invenol) eingestellt. In diesem Falle war eine Verabfolgung gerechtfertigt, weil eine Unverträglichkeit für Tolbutamid vorlag. Auch war die Nierenfunktion in diesem speziellen Fall noch relativ gut, der Clearancewert betrug 99 ml/min.

XVI. URINEIWEISSAUSSCHIEDUNG UND HYPERTONIE IN RELATION ZUM GLOMERULUMFILTRAT

Wie in vorhergehenden Kapiteln bereits ausgeführt, ist beim Diabetiker die Kapillarpermeabilität der Glomerulumschlingen stark im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit verändert.

Die Grenze der Membrandurchlässigkeit für Eiweiß liegt nach Untersuchungen von BAYLISS (6) etwa bei einem Molekulargewicht von 67000. In den Grenzbereichen der Membrandurchlässigkeit spielen molekulare Eigenschaften (z.B. Dipolmomente) und membraneigene Kräfte (elektrische Ladungen) naturgemäß eine größere Rolle, als beim Durchtritt kleinerer Moleküle. Solche Unterschiede mögen auch die Ursache dafür sein, daß z.B. Serumalbumin mit einem Molekulargewicht, welches nahe dem des Hämoglobins liegt, physiologischerweise die Glomerulummembran nicht mehr passiert, während das Hämoglobin zumindest teilweise diese Membran noch durchwandert. So ist verständlich, daß schon relativ geringfügige pathologische Einflüsse die Permeabilitätsgrenze verändern können (SPÜHLER (53)).

Allgemein kann man die Albuminurie als das sicherste und konstanteste Zeichen einer diabetischen Nephropathie werten, obwohl ROBERTSON (42) von Fällen berichtet, wo nur Spuren von Albumin im Urin nachweisbar waren, jedoch eine starke Blutdruckerhöhung und eine schwere Retinopathie vorlagen. Bei Untersuchungen von KEIDING (27) zeigten von 101 Patienten mit Retinopathie 98 eine Proteinurie.

Andererseits ist die Eiweißausscheidung mit Zurückhaltung zu bewerten, da sie bei Stoffwechselverschlechterung öfters, allerdings passager vorkommt.

Sie kann Ausdruck einer Stauungsniere bei cardialer Rechtsinsuffizienz sein und kommt öfters bei banalem Hochdruck vor, wie BÜRGER (14) ausführt. Wenn die Albuminurie jedoch permanent bleibt, ist sie ein sehr gutes Symptom. Bei der Bestimmung des Albumins im Urin sollte man nach Möglichkeit die Methode mit Sulfosalicylsäure meiden. Nach SARRE (46) tritt im Verlauf einer Behandlung mit oralen, blutzuckersenkenden Substanzen (bes. Tolbutamid) im Harn eine Substanz auf, die eine positive Sulfosalicylsäure-Probe ergibt. Es konnte nachgewiesen werden, daß es sich nicht um Eiweiß, sondern um eine Abbausubstanz des zugeführten Stoffes (n-4-Methyl-Benzol-Sulfonyl-n-Butyl-Harnstoff) handelt.

Wir nahmen die Bestimmung der Albuminurie nach der Methode von ESBACH vor. Es zeigte sich, daß die Häufigkeit der Albuminurie von Stadium zu Stadium zunahm, wie die Tabelle zeigt:

Tabelle 8

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Esbach +	1	4	4	9
Esbach Ø	5	13	3	0

Während es sich in den Stadien I bis IIIa meist um geringfügige Eiweißausscheidungen handelt, die fast ausnahmslos unter 2‰ Esbach liegen, ist die Albuminurie im Stadium IIIb meist höher (über 2‰ bis 15‰)

Kann man die Albuminurie schon nicht als sicheres Zeichen für eine Nephropathie werten, so trifft das für die Hypertonie erst recht zu. KEIDING (27) fand nur bei etwa 60% der Diabetiker mit nachgewiesenen Nierenschäden eine signifikante Hypertonie. Nach SPÜHLER und ZOLLINGER (52) soll der diabetischen Nephropathie ein Hochdruck vorausgehen. Dies konnten wir, ebenso wie HAMM und andere Autoren (26) nicht bestätigen. Wir fanden in den frühen Stadien bis auf wenige Ausnahmen keine besonderen Erhöhungen des Blutdrucks.

Auch in späteren Stadien ist nur eine mäßige Blutdruckerhöhung festzustellen, dies trifft sowohl bei jüngeren, als auch bei älteren Patienten zu. Wir stützen uns hierbei im Wesentlichen auf Untersuchungen von HAMM (26), da unsere eigenen Werte kaum zur Beurteilung herangezogen werden können,

da einige Patienten unserer Untersuchungsserie unter Einfluß von Blutdruck-senkenden Medikamenten standen. Trotzdem seien der Vollständigkeit halber unsere Ergebnisse kurz in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt. Die Tabelle enthält die Zahl der Patienten des jeweiligen Stadiums, deren Blutdruck bedeutend erhöht war, sowie das arithmetische Mittel der Blutdrucke aller Patienten dieses Stadiums.

Tabelle 9

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Anzahl der Patienten	6	17	7	9
Davon mit erhöhtem RR	3	4	1	3
arithmetisches Mittel	155/90	145/85	155/95	160/85

Selbstverständlich haben wir Blutdruckerhöhungen, die nur auf altersbedingte Arteriosklerose zurückzuführen sind, außer acht gelassen. Zur Unterscheidung kann hier der diastolische Blutdruck, bzw. die kleine Druckamplitude aufschlußreich sein.

XVII. GESAMTEIWEISS UND SERUMWERTE IM VERHÄLTNIS ZUM GLOMERULUMFILTRAT

Aus dem Gesamteiweißgehalt des Plasmas kann man keine direkte Beziehung zu der Funktionstüchtigkeit der Niere ableiten. Selbstverständlich findet man eine Parallele zur Albuminurie. Die Patienten, die eine hohe Eiweißausscheidung im Harn zeigen, werden auch einen verminderten Plasma-Eiweißgehalt bieten. Darüberhinaus konnten wir keine Abhängigkeit finden.

Eine wichtige Beziehung zwischen nephro-vasculären Schäden und den an Zucker gebundenen Eiweißstoffen konnte durch Untersuchungen von MOHNIKE und RICHTER (35) aufgezeigt werden. Sie fanden eine Abhängigkeit zwischen dem Kompensationsgrad des Dextrosenstoffwechsels, sowie den degenerativen Gefäßschäden und der Menge des eiweißgebundenen Zuckers im Serum. Neben der direkten Beziehung zum Zuckerstoffwechselkompensation fanden sich auch Abhängigkeiten zu anderen Faktoren, wie Diabetestyp, Diabetesdauer

und Vorliegen diabetischer Spätkomplikationen. Die Störungen im Haushalt der Eiweißzucker nannte man essentielle Hyper- und Dysglycoproteinämie. Es ergab sich hierbei, daß die Serumeiweißwerte umso niedriger und deren Hexosen bzw. Glucosaminanteil umso höher liegen, je schwerer die Diabetes-Komplikationen sind. Dementsprechend zeigt sich bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie ein hoher Anteil an eiweißgebundenen Zuckern. Da vor allem der nicht voll einregulierte Diabetes Tendenz zur essentiellen Hyperglycoproteinämie zeigt, ergeben sich wertvolle Hinweise auf die Abhängigkeit der Komplikationen von der Stoffwechseleinstellung. (s. später) Es wird vermutet, daß diese Tendenz des Organismus, Zucker in Eiweißmoleküle einzubauen, bzw. zuckerreiche Eiweißfraktionen vermehrt zu bilden, letztlich Ursache der intramuralen Kapillarveränderungen der Niere und Retina sind.

Kein eindeutiges Ergebnis lieferten die elektrophoretischen Eiweißuntersuchungen, die SUCHOWSKI (60) beschreibt. Im Plasma waren die Albumine vermindert, die α -Globuline waren normal, die β -Globuline waren auf 1,65 bis 1,8 g% erhöht. Besonders erwähnenswert erscheint die Tatsache, daß im Harn nur die Albumine und γ -Globuline nachgewiesen werden konnten, die α - und β -Globuline fehlten. Auch KLEINSCHMIDT (30) führte Serumlabilitätsprüfungen bei diabetischen Nephropathien durch und kam zu dem gleichen Ergebnis, daß eine Dysproteinämie keineswegs als Vorbedingung für die Entwicklung der renalen Störungen angesehen werden kann. Nierenfunktionsstörungen finden sich offensichtlich auch bei normalen - oder wieder normalen - Plasmaproteinen, wenn auch häufiger bei deren Störungen.

Eine, wenn auch grobe Übereinstimmung fanden wir zwischen den Ergebnissen der Reststickstoffbestimmung im Blut und den Ergebnissen der Clearanceuntersuchung.

Tabelle 10

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Rest-N normal	6	11	6	4
Rest-N erhöht	0	6	1	5
Durchschn. Rest-N	22	38	26	49

Als "normal" betrachteten wir Rest-N-Werte von 15 bis 35 mg%. Daß die Übereinstimmung nicht konstant ist, zeigt das Beispiel der Fälle im Stadium IIIa. Hier lag der Rest-N niedriger, als erwartet wurde. Die Ursache dieser Diskrepanz liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Eiweißzufuhr mit der Nahrung. Bei erhöhtem Eiweißkonsum steigen auch die Werte für den Rest-N ziemlich konstant mit an.

Wenn im Stadium IIIb bei 4 Patienten der Rest-N noch im Bereich der Norm liegt, so muß man bedenken, daß nach Untersuchungen von REUBI (38) eventuelle renale Funktionseinbußen, die über 50% der Norm nicht hinausgehen, keine Erhöhung der Rest-N-Werte ergeben brauchen. Daraus folgt, daß ein normaler Rest-N in keinem Fall eine renale Funktionsbeeinträchtigung ausschließt.

Wenn es bei diabetischen Nephropathien zur Ausbildung urämischer Zustände kommt, so zeigen diese doch nicht den progressiven Verlauf mit ständiger Rest-N Steigerung, wie bei der sekundären Schrumpfniere. Dafür zeigt die diabetische Nephropathie, wie THIELE (61) angibt, eine größere Neigung zur Apoplexie und Herzversagen.

XVIII. DIABETISCHE RETINOPATHIE UND NEPHROPATHIE

Ein Bestandteil des KIMMELSTIEL-WILSON-Syndroms sind die spezifischen Veränderungen am Augenhintergrund. Es finden sich in der Netzhaut ganz ähnliche Kapillaraneurismen und Noduli, wie im Glomerulum. Nach ihrem histologischen und färberischen Verhalten handelt es sich um die gleichen Ablagerungen in der Kapillarwand wie bei den nodulären Glomerulumveränderungen der Niere. Nach SARRE (46) handelt es sich wohl um den gleichen degenerativen Vorgang.

Beim Diabetes kommen Retinopathie und Glomerulosklerose häufig gemeinsam vor. Dabei kommt nach STEIGERWALDT (57) eine Glomerulosklerose praktisch nie ohne Retinopathie vor. Wenn also die diabetische Retinopathie und die Proteinurie Ausdruck eines gemeinsamen Gefäßschadens sind, so ist die Retinopathie als frühestes Symptom zu betrachten, welches der Entwicklung des KIMMELSTIEL-WILSON-Syndroms zeitlich vorausgeht, oder zumindest klinisch früher erkennbar ist. Es sind zwar schon Nierengefäßveränderun-

gen, oder zumindest kapillare Permeabilitätsstörungen zu diesem Zeitpunkt vorhanden (Stadium II und IIIa), aber erst mit dem Fortschreiten der Nierengefäßveränderungen kommt es zu Funktionsstörungen und zur Ausbildung einer renalen Hypertonie. Jetzt erst pfpfropft sich der typischen Retinopathia diabetica eine Retinitis angiospastica auf.

Aus diesen Ausführungen wird klar, welche Bedeutung der frühzeitigen augenärztlichen Untersuchung der Diabetiker beikommt.

Die Retinopathia diabetica tritt in reiner Form nur bei der Glomerulosklerose auf und ist nach BECHER (7) zumindest im angiospastischen Stadium für diese beweisend. Ähnlich tritt auch bei der diabetischen Nephrosklerose eine Netzhautveränderung auf, es handelt sich hier um die arteriosklerotische Fundusveränderung. Analog der Mischformen zwischen diabetischer Glomerulosklerose und Nephrosklerose, gibt es diese Mischformen auch bei den Fundusveränderungen. Nach THIELE (61) der über 420 Augenuntersuchungen bei Diabetikern berichtet, beträgt die Zahl der Mischformen sogar mehr als das Doppelte der reinen Retinopathia diabetica.

Bei der Beurteilung des Fundus haben wir folgende Einteilung getroffen, wie sie heute allgemein angewandt wird:

- a) Fundus o.B. oder nur leichte arteriosklerot. Veränderungen
- b) Retinopathia diab. I : Auftreten von Kapillaraneurismen, sog. Blutpunkten
- c) Retinopathia diab. II : zusätzlich zu b) angiospast. Veränderungen
- d) Retinopathia diab. III : wie b) und c) dazu schwere, flächenhafte Blutungen und Nekroseherde und narb. Veränderungen.
- e) Fundus arteriosklerot. : schwere arteriosklerot. Fundusveränderungen bei diab. Nephrosklerose

Tabelle 11

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Fundus o.B.	6	9	2	0
Retinop. I	0	5	2	1
Retinop. II	0	3	1	3
Retinop. III	0	0	1	2
Fund. arter.	0	0	1	3

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß im Stadium IIIb, der Stufe also, wo die renale Diabeteskomplikation auch klinisch faßbar ist, bei unseren Patienten stets eine Augenhintergrundsveränderung vorlag. KEIDING (27), der ein größeres Patientengut untersuchte, fand bei 90% der Diabetiker mit Nierenkomplikation Augenhintergrundsveränderungen. Auch im Stadium II und IIIa wiesen bei unseren Untersuchungen schon zahlreiche Patienten Fundusveränderungen auf. Wenn beispielsweise im Stadium II bereits bei drei Patienten mittelschwere Fundusveränderungen vorliegen, so deshalb, weil die Permeabilitätsveränderung der Kapillaren nicht unbedingt mit der Ausbildung von Aneurismen oder mit angiospastischen Veränderungen synchron zu gehen braucht.

Manchmal kommt es in fortgeschrittenen Stadien vorwiegend bei juvenilen Diabetikern zu anderen, schweren Augenveränderungen. HAMM (26) berichtet in diesem Zusammenhang von einer Netzhautablösung bzw. einem schweren hämorrhagischen absoluten Glaukom. Auch wir sahen bei einer jugendlichen Patientin ein Glaukom, das sich innerhalb kurzer Zeit ausgebildet hat. Zur Zeit unserer Clearanceuntersuchung lag damals eine Retinopathia angiospastica vor. Die Permeabilität der Niere war erhöht, sie gehörte also in unserer Tabelle zu den Patienten im Stadium II.

Abschließend können wir über dieses Problem sagen, daß eine Veränderung des Augenhintergrundes im Sinne einer Retinopathia diabetica den sicheren Schluß auf eine Nierenveränderung zuläßt, daß aber anderseits das Fehlen von Augenhintergrundsveränderungen kein Beweis für eine gesunde Niere ist. Die Niere kann bereits geschädigt sein, ohne daß Symptome von seiten des Augenhintergrunds, oder der Niere selbst vorliegen.

XIX. AUFTRETEN ANDERER ANGIOPATHIEN IN RELATION ZUM GLOMERULUMFILTRAT

Die Gefäßveränderungen beim Diabetes sind nicht auf Glomerulum- bzw. Netzhautkapillaren beschränkt. Die mit der Stoffwechselstörung verbundene Gefäßwandschädigung bewirkt, besonders im mittleren und höheren Alter eine Sklerosierung der Gefäße, die bis zum Verschuß der Arterien und Arteriolen führen kann.

Zweifelloos ist es so, daß eine Nephropathie keineswegs *conditio sine qua non* für andere Gefäßprozesse ist und umgekehrt. Es fällt aber doch eine gewisse Parallelität auf.

Wir haben bei unseren Untersuchungen wieder mehrere Grade der Gefäßschädigung unterschieden:

- a) Angiopathie I Allgemeinsklerose, bzw. Sklerose der Coronarien oder Cerebralgefäße, die erheblich über altersbedingte Sklerosen hinausgehen.
- b) Angiopathie II Röntgenologisch nachweisbare Gefäßprozesse sowie Claudicatio intermittens.
- c) Angiopathie III Schwerste Durchblutungsstörungen, die zu Gangränen umschriebener Bezirke oder ganzer Gliedmaßen führen.

Tabelle 12

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Angiopathie I	0	5	2	4
Angiopathie II	0	1	1	2
Angiopathie III	0	1	2	2
ohne Gefäßkompl.	6	10	2	1

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß fast genau 50% der untersuchten Diabetiker Arteriosklerosen aufweisen, die weit über das altersbedingte Maß hinausgehen. KEIDING (27) fand sogar bei 59% der Diabetiker außergewöhnliche Arteriosklerosen.

Die Neigung zur Sklerose beim Diabetiker zeigt sich besonders auch in den Cerebralgefäßen und Coronarien. Dies trat bei den Patienten mit fortgeschrittener Nephropathie besonders stark in Augenschein. Auch für begleitende Herzschäden ist dies viel bedeutsamer, als der Hochdruck, der bei unseren Patienten nie übermäßig ausgeprägt war. Im Spätstadium der Nephropathie kommt es deshalb weit häufiger zu Apoplexie oder Herzversagen, als zur ausgeprägten Urämie. Die Ursache der Gefäßschädigung ist letztlich unbekannt. Wir gehen mit HAMM (26) einig, wenn wir als sicher annehmen, daß Infektionen als Gefäß- und membranschädigende Prozesse eine auslösende und den Verlauf beschleunigende Rolle zukommt, was evtl. gutachtlich von

Wichtigkeit sein kann. Eine äthiologische Bedeutung ist den Infektionen wohl nicht zuzusprechen.

XX. ABHÄNGIGKEIT DER NEPHROPATHIEN VON ALTER UND GESCHLECHT DES DIABETIKERS

Leider eignete sich unser Patientengut, dem nur wenige jugendliche Diabetiker angehörten, nicht sehr für die Beantwortung der Frage nach Altersabhängigkeit. Auch in der Frage der Bevorzugung eines Geschlechtes bei der Manifestation diabetischer Nephropathien müssen wir uns vor allem auf andere Autoren beziehen, da wie eingangs erwähnt und begründet, nur wenig Frauen untersucht werden konnten.

Von unseren 39 untersuchten Diabetikern hatten 10 ihren Diabetes vor dem 40. Lebensjahr erworben. Nur ein einziger Patient dieses Personenkreises befand sich im Stadium I. Noch dazu war bei diesem Patient der Diabetes erst seit einigen Wochen bekannt. Sehr interessant ist die Tatsache, daß jüngere Diabetiker im Stadium II zu besonders hohen Clearancewerten neigen. Ein Glomerulumfiltrat von mehr als 230 ml/min wurde nur von diesen erreicht (4 Fälle).

Tabelle 13

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
Diabetesmanifestation vor d. 40. Lebensjahr	1	7	1	1
nach dem 40. Lebensjahr	5	10	6	8

Dazu ist noch zu sagen, daß bei 5 der sieben jüngeren Diabetiker im Stadium II der Diabetes weniger als 4 Jahre beträgt. KEIDING (27), der ein größeres Krankengut untersuchte, fand eine erschütternd hohe Zahl der Nephropathien bei Patienten, bei denen der Diabetes zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr manifest wurde. In 59% der 101 Fälle mit Nephropathie trat der Diabetes in diesem Lebensalter auf, während bei allen 451 untersuchten Diabetikern der Diabetes nur in 43% aller Fälle im 2. Lebensjahr-

zehnt auftrat. Auch WILSON, ROOT und MARBLE (64) fanden ein gehäuftes, ja sogar fast ausschließliches Auftreten der diabetischen Nephropathien bei Patienten, bei denen sich die Stoffwechselstörung zwischen dem Lebensalter von 18 Monaten und 30 Jahren manifestierte.

Über den Verlauf wäre zu sagen, daß unserer Ansicht nach der Verlauf bei jüngeren Patienten viel rascher ist. Hierfür sprechen vor allem das frühe Eintreten in das Stadium II und der hohe Anstieg des Glomerulumfiltrats in diesem Stadium. Auch SPÜHLER (53) fand bei seinen Untersuchungen Clearancewerte über 230 ml/min nur bei Diabetikern unter 45 Jahren. Leider hat er in seiner Tabelle das Lebensjahr der Diabetesmanifestation nicht mit aufgenommen. Das Ergebnis wäre sicher sehr aufschlußreich. HAMM (26) berichtet aus seiner Erfahrung, daß die jugendliche Glomerulosklerose viel rascher und maligner verläuft, als die bei älteren Patienten vorkommende.

Da wir nur 6 Frauen untersuchen konnten, kann man aus dieser geringen Zahl noch keine statistische Häufigkeit ableiten. Trotzdem ist es interessant, daß von diesen Frauen nur eine dem Stadium I angehört, dagegen 2 dem Stadium II und sogar 3 dem Stadium IIb. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von BELL (8) sehr aufschlußreich. Er untersuchte 1465 Fälle von Diabetikern histologisch. Er fand in 50% aller Fälle Nierenveränderungen. 30% betrafen Frauen, 19,5% dagegen nur Männer. Auch HAMM (26) stellte ein eindeutiges Überwiegen der Nephropathien bei Frauen fest. Von 30 Fällen schwerer Nephropathie bei Diabetikern waren 21 Frauen und nur 9 Männer. Die Ursachen für dieses eigenartige Übergewicht der Nephropathien beim weiblichen Geschlecht sind letztlich noch ungeklärt, vielleicht mag daran die unregelmäßigere Lebensweise mit Schuld sein.

XXI. AUSWIRKUNGEN DES STOFFWECHSELGLEICHGEWICHTES AUF DIE NEPHROPATHIE

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß eine gewissenhafte Stoffwechseleinstellung, eine gemäßigte Lebensweise und vor allem eine sorgsam gewahrte Diät für den Zuckerkranken von außerordentlicher Bedeutung sind. Die Rückwirkung dieser Faktoren auf die Ausbildung von diabetischen Komplikationen vor allem seitens der Niere ist schon von vielen Autoren nachgewiesen worden,

FANCONI hat die große Zahl seiner Frühdiabetiker, die an Nephropathie erkrankten, auf die von ihm jahrelang gegebene fettreiche Diät zurückgeführt. SUCHOWSKI (60) wies darauf hin, daß in allen Fällen, bei denen eine Nierenkomplikation sicher nachgewiesen werden konnte, vorher die Stoffwechseleinstellung sehr schwierig war und immer nur über sehr kurze Zeit befriedigend gelang.

Aufsehererregend war eine gemeinsame Veröffentlichung von WILSON, ROOT und MARBLE (64), sie hatten 247 Diabetiker untersucht, von denen 37 einen gut eingestellten, sorgsam überwachten Diabetes mit gleichmäßigen Insulinalgaben, vorsichtiger, geplanter Diät, regelmäßigen ärztlichen Kontrollen und täglicher Urinkontrolle hatten. Kein einziger dieser 37 Patienten zeigte selbst nach sehr langer Krankheitsdauer eine Nephropathie.

Dieses Thema interessierte uns natürlich ganz besonders und wir versuchten nun, bei den Patienten, die wir mit dem Clearanceverfahren untersucht hatten, die Stoffwechselkompensation in bestimmte Grade zu fassen. Da es sehr schwierig ist, die verschiedenen Faktoren, wie gleichmäßiger Blutzuckerspiegel, sorgsame Diät, oder andererseits schwankenden Diabetes, wechselnde körperliche Anstrengung etc. in einer Tabelle zusammenzustellen, bedienten wir uns der Einteilung nach KEIDING (27) und unterschieden in:

sehr gut eingestellte Diabetiker, gut eingestellte, befriedigend und mangelhaft eingestellte.

Stellt man unsere Ergebnisse nach diesem Schema zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 14

	Stad. I	Stad. II	Stad. IIIa	Stad. IIIb
sehr gut eingestellt	3	2	0	0
gut eingestellt	1	3	1	1
befriedigend eingestellt	2	8	3	4
mangelhaft eingestellt	0	4	3	4

Es ist erstaunlich, daß bei keinem der sehr gut eingestellten Patienten eine renale, diabetische Spätkomplikation vorlag. Dabei hatten wir nicht einmal einen allzu strengen Maßstab bei der Beurteilung der Stoffwechselkompensation angelegt.

Die große Frage ist nun: was liegt primär vor, d.h. bedingt die mangelhafte Stoffwechselkompensation die Komplikation oder ist es nicht etwa umgekehrt, daß die zu Komplikationen neigenden Diabetestypen sehr schwer einstellbar sind. Diese Frage ist nicht genau zu beantworten, wahrscheinlich wird, wie so oft, die Wahrheit in der Mitte liegen.

Noch ungünstiger lag das Ergebnis bei KEIDING (27) er untersuchte 451 Diabetiker und fand in 101 Fällen eine Nephropathie. Bei den 451 Diabetikern war die Stoffwechselkompensation wie folgt:

sehr gut eingestellt	11	=	2,4%
gut eingestellt	50	=	11,1%
befriedigend eingestellt	92	=	20,4%
mangelhaft eingestellt	298	=	66,1%

Keiner der 11 sehr gut eingestellten Diabetiker und nur einer der 50 mit guter Einstellung hatte eine Nephropathie. Bei dem einen Patienten mit guter Einstellung und Nephropathie lag zudem eine Komplikation mit familiärer Hypercholesterinämie vor. Andererseits zeigten 17% der 92 Patienten mit befriedigender Einstellung und 28% der Diabetiker mit mangelhafter Einstellung eine diabetische Nephropathie.

Wie wichtig vor allem der Faktor der Ernährung ist, beweist die Erhebung, die MELLINGHOFF (33) während der Jahre 1948-49, also in einer Zeit, als die Unterernährung in unserem Land noch an der Tagesordnung war, gemacht hat. Der Autor untersuchte 498 Diabetiker, von denen 267 ihren Diabetes schon länger als 10 Jahre hatten. Es lag nur in 2,6% aller Fälle eine Nephropathie vor. Mit Ausnahme von 2 Fällen waren alle Diabetiker, bei denen eine Glomerulosklerose gefunden wurde, schlecht, oder sogar sehr schlecht eingestellt. Für den geringen Prozentsatz der Nephropathie scheint vor allem jahrelange hochgradige Fettbeschränkung bei einer insgesamt knappen Kost-zumessung entscheidend gewesen zu sein. Die KH-Stoffwechsellaage war noch dazu in jener Zeit bei dem großen Insulinmangel und der relativ kohlehydratreichen Ernährung meist stark gestört. Diese Vorstellung kann auch den höheren Prozentsatz an Nephropathien in den Vereinigten Staaten erklären, wo der Fettkonsum, auch bei Zuckerkranken stets wesentlich höher lag, als in Deutschland.

Da es für die renalen Diabetes-Komplikationen noch keine wirksame Therapie gibt und man deshalb einzig und allein auf die Prophylaxe angewiesen ist,

so geben doch diese Untersuchungen einen Fingerzeig, wo die Vorsorge einzusetzen hat. Die Vorsorge muß einsetzen, möglichst ehe der Patient in das Stadium II, also in das Stadium der massiven Membranschädigung kommt. Möglicherweise muß man das Augenmerk in der Diätgestaltung vor allem auf die Gesamtlipide und das Cholesterin lenken. Nach Untersuchungen von STEIGERWALDT (58) sind die Gesamtlipide und das Cholesterin im Serum der Diabetiker nur dann erhöht, wenn zuviel dieser Stoffe mit der Nahrung zugeführt wurden. Diese alimentäre Hyperlipämie und Hypercholesterinämie ist aber diätisch sehr gut zu beeinflussen.

Unter Beachtung all dieser Vorsichtsmaßnahmen, bei sorgfältiger Prophylaxe wird man die diabetischen Spätkomplikationen von seiten der Niere vielleicht auf ein Minimum reduzieren können. Ob man sie ganz aus der Welt schaffen kann, ist sehr fraglich, denn man konnte wiederholt Fälle beobachten, wenn sie auch hier nicht aufgeführt sind, wo trotz bester Einstellung und Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen eine diabetische Nephropathie auftrat.

Wenn die Clearanceuntersuchung auch nicht die feinen Zusammenhänge um das Auftreten der diabetischen Nephropathie aufzuhellen vermochte, so ist sie doch ein wichtiges Hilfsmittel, diese gefährliche Spätkomplikation frühzeitig zu erkennen; so frühzeitig, daß noch eine wirkungsvolle Prophylaxe möglich ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde zuerst allgemein auf das Wesen der diabetischen Nephropathie hingewiesen und aufgezeigt, wie wichtig eine genaue Funktionsprüfung der Niere ist. Da der Volhard'sche Wasserversuch beim Diabetiker wegen des mit der Glycosurie schwankenden spezifischen Harngewichtes sehr ungenaue Werte ergibt, ferner die Phenolrotprobe und auch die Rest-N Bestimmung im Blut nur grobe Verfahren darstellen, bot sich die Clearancemethode mit Natriumthiosulfat als nahezu ideales Verfahren für die Funktionsprüfung der Niere bei Diabetikern an.

Es folgt eine genaue Beschreibung der Untersuchungsmethodik und es wird kurz auf den Vorteil bei der Verwendung von Natriumthiosulfat, gerade bei Zuckerkranken eingegangen. Die Ergebnisse der Clearanceuntersuchung bei 39 Diabetikern werden mit anderen klinischen Symptomen, die für eine Nierenkomplikation sprechen, verglichen.

Die Entwicklung der diabetischen Nephropathie konnte in drei aufeinanderfolgende Stadien eingeteilt werden: das Normalstadium kurz nach Auftreten der Zuckerkrankheit mit einem Glomerulumfiltrat von 110 bis 145 ml/min, dann ein Stadium erhöhter Kapillardurchlässigkeit mit stark erhöhten Glomerulumfiltratmengen von 146 bis 338 ml/min, später ein drittes Stadium mit ständig sinkenden Clearancewerten, das in ein frühes Stadium von 145 bis 110 ml/min und ein späteres mit Werten von 109 bis praktisch 0 ml/min reicht.

Es wurden ferner Zusammenhänge zwischen dem Glomerulumfiltrat und der Schwere des Diabetes, dem Diabetestyp und der Diabetestherapie untersucht. Es wurde festgestellt, daß bei jugendlichen Diabetikern die Ausbildung der Nephropathie rascher erfolgt und der Verlauf kürzer und maligner ist.

Als eine der Ursachen, zumindest der meisten diabetischen Nephropathien wird die mangelnde Stoffwechselkompensation und vor allem eine, sich ungünstig auswirkende, fettreiche Kost angesehen.

Der große Wert der Clearanceuntersuchung wird in der frühzeitigen Erkennung einer sich ankündigenden Nephropathie gesehen und zwar im Stadium der erhöhten Glomerulumpermeabilität, denn hier vermag wahrscheinlich eine exakte Stoffwechseleinstellung und eine genaue Diät noch prophylaktisch wirksam sein.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Addis, T., Drury, D.R. : Biol. Chem. 55, 15 (1923)
2. Allen, A.C. : The Kidney, Grune & Stratton, New York 1951
3. Allen, A.C. : Amer. J. Med. 18, 277 (1955)
4. Ambard: zit.nach Internat. Niereensympos. Würzburg. Thieme
Wirz, H: München 23 (1962)
5. Amsler, M., A.: Ref.37 Generalvers.Schweizer opthalm. Ges.
(1945)
6. Bayliss, L.E.: J. Physiol. 77, 386 (1933)
7. Becher: Nierenkrankheiten Bd.II, g. Fischer,
Jena (1947)
8. Bell, E.T.: Diabetes 2, 376 (1953)
9. Bertram: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels,
Thieme Stuttgart 1957
10. Bertram, Bendfeld und Dtsche med. Wochenschrift 81, 274 (1956)
Otto:
11. Bjerkelund, C.J. : Acta med. Scand. 139, 133 (1951)
12. Brun, C.: Ugeskr. for laeger, K'havn 115, 513 (1953)
13. Bucht, H.: Scand. J. Lab. cli. Invest. 1, 270 (1949)
14. Bürger: Altern und Krankheit, Georg Thieme,
Leipzig (1947)
15. Constam, Bonnote, Schweiz. med. Wochenschr. 86, 699 (1956)
Fellmann, Heller,
Labhardt, Spühler und
Wenger:
16. Cushny: zit. nach Triangel 8, 301 (1961)
Reubi, F.:
17. Dubois: Oberflächenberechnungstabeln Geigy-Tabellen
1955

18. Fahr, T.: Virchow Arch. 309, 16 (1942)
19. Fahr, T.: Klin. Wochenschr. 873 (1941)
20. Gilman, A., Philips, F.S., Amer. J. Physiolog. 147, 115 (1946)
Koelle, E.S.:
21. Goldring, W., Hypertension and hypertensive Disease.
Chasis, H.: Commonwealth fund, New York (1944)
22. Gruber, M., Spühler, O.: Zur Physiopathologie der Niere, Huber,
zit. nach Spühler O.: Bern (1946)
23. Hall, G.F.M.: Quart. J. Med. 21, 385 (1952)
24. Haller, H., Perorale Diabetestherapie 51, (1959)
Strauzenberg, S.E.:
25. Hamm, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 286 (1952)
26. Hamm, H.: Münchener med. Wochenschr. 94, 1709 (1952)
27. Keiding, H.R., J. of the Amer. Med. Assoc. 150 964 (1952)
Howard, F.R., Marble, A.:
28. Keiling und Mann: Nature, London, 146, 164 (1940)
29. Kimmelstiel, P., Amer. J. Pathol. 12, 83 (1936)
Wilson, C.:
30. Kleinschmidt, A.: Verh. Dtsche. Ges. inn. Med. 57, 216 (1951)
31. Marble, A.: J. clin. Endocrin. 15, 499 (1955)
32. Martin, E., Alphonse, P.: Paris méd. 364 (1946)
33. Mellinghoff, K.: Dtsche. med. Wochenschr. 78, 126 (1953)
34. Moeller und Hümmer: Med. Klinik 53, 296, (1958)
35. Mohnike, G., Richter, H.: III. Mitt. z. klin. Med. 153, 236 (1955)
36. Muri, J.: Acta med. Scand. 149, 211 (1954)
37. Pietschmann, H.: Neue med. Welt 596 (1950)
38. Reubi, F.: Nierenkrankheiten, H. Huber, Bern und
Stuttgart (1960)
39. Reubi, F.: Helv. Med. Acta, Suppl. 26 (1950)

40. Richards, A.N., Westfall, B.B., Bott, P.A.: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 32, 73 (1934)
41. Rifkin, H., Leiter, L., Berkinnann, J.: Diabetic Glomerulusclerosis. Thomas, Springfield, III (1952)
42. Robertson, J.A., Gray, C.H., Baynes, H.: Amer. Med. Assoc. Arch. Int. Med. 87, 570 (1951)
43. Rogers, J., Robbins, S.H.: Amer. J. Med. 12, 688 (1952)
44. Root, H.F.: Amer. J. Med. Sci. 217, 149 (1952)
45. Salomon, H.: Münchener med. Wochenschrift 96, 245 (1954)
46. Sarre, H.: Nierenkrankheiten, Thieme Stuttgart (1959)
47. Seidler: Dtsche. Med. Wochenschr. 82, 1518 (1957)
48. Sendroy und Cecchini: J. of appl. Physiol. 7, 1 (1954)
49. Smith, H.W.: The Physiology of the Kidney, Oxford University Press, New York (1937)
50. Smith, H.W.: J. clin. Investig. 20, 631 (1941)
51. Smith, H.W., Shannon, J.A.: J. of clin. Invest. 14, 393 (1935)
52. Spühler, O., Zollinger, H.U.: Dtsch. Arch. klin. Med. 190, 321 (1943)
53. Spühler, O.: Zur Physiopathologie der Niere, Huber, Bern (1946)
54. Spühler, O., Zollinger, H.U.: zit. nach Pietschmann, H.: Neue med. Welt, Stuttgart 596 (1950)
55. Steigerwaldt, F.: Med. Monatsschr. 11, 718 (1957)
56. Steigerwaldt, F.: Med. Monatsschr. 1, 14 (1961)
57. Steigerwaldt, F.: Münchener med. Wochenschr. 22, 985 (1959)
58. Steigerwaldt, F.: Med. Monatsschrift, 9, 567 (1959)

LEBENS LAUF

Ich, Gerhard Rudolf Schöner wurde am 8. Mai 1937 in Aachen als Sohn des Arztes Dr. Karl Schöner und dessen Ehefrau Josefine geboren. Die Volksschule besuchte ich in Zirndorf von 1943 bis 1947. Anschließend trat ich in die Oberrealschule Fürth/Bay. ein. Durch Wohnungswechsel meiner Eltern bedingt, besuchte ich ab 1951 die Oberrealschule in Rothenburg o.T., wo ich im Juni 1957 die Reifeprüfung ablegte. Mit dem Wintersemester 1957 begann ich das Medizinstudium in München. Hier legte ich auch im März 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1960 die ärztliche Vorprüfung, und am 19. Juni 1963 die ärztliche Prüfung ab.

THE
JOURNAL
OF
THE
ROYAL
ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE
OF GREAT BRITAIN AND IRELAND
VOLUME 10
PART 1
1880
LONDON
PUBLISHED BY THE INSTITUTE
21, BEDFORD SQUARE, W.C.
1880

